

THESIS

MUNICH

1966

DIE FUNIKULÄRE SPINALERKRANKUNG

Klinische Beobachtungen an 84 Patienten
aus der Nervenlinik der Universität München

Horst Schöner

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. H. Kaess

DIE FUNIKULÄRE SPINALERKRANKUNG

Klinische Beobachtungen an 84 Patienten aus der Nervenlinik der Universität München

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Horst Schöner
aus Landshut

München 1966

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 • Telefon 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. E. FRICK
Korreferent:	Prof. Dr. H. KAESS
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1966

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0130

INHALTSÜBERSICHT

- I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG
Geschichte der Funikulären Spinalerkrankung
- II. ÜBERBLICK ÜBER DIE LITERATUR DES BEHANDELTEN
THEMAS
Vorkommen - Häufigkeit - Altersverteilung - Bezeichnungen
Pathologische Anatomie
Symptomatologie und Diagnose
Differentialdiagnose
Ätiologie
Pathogenese
Die Bedeutung verschiedener Krankheiten für die Pathogenese
Therapie
Verlauf und Prognose
- III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
Alter und Geschlecht
Familienanamnese
Eigene Anamnese
Symptomatologie und Begleitkrankheiten
Einweisungsdiagnosen
Therapie
Prognose
Letalität und Obduktionsergebnisse
- IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UNTER HERANZIEHUNG
DER LITERATUR
- V. ZUSAMMENFASSUNG
- VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die funikuläre Spinalerkrankung ist eine degenerative Erkrankung der Leitungsbahnen des Rückenmarkes. Die Geschichte dieser Krankheit reicht zurück bis in das ausgehende 19. Jahrhundert. 1887 berichtete LICHTHEIM auf einem Kongress für innere Medizin über Rückenmarksveränderungen, die im Verlaufe einer perniziösen Anämie aufgetreten waren. Schon drei Jahre vorher hatte LEICHTENSTERN Tabeskranken - wie er meinte - gesehen, bei denen gleichzeitig eine perniziöse Anämie bestand. 1891 und 1892 folgten kurze Mitteilungen von EISENLOHR und v. NOORDEN. LICHTHEIMS Schüler MINNICH beschrieb noch im gleichen Jahr zum ersten Male in klinisch und pathologisch-anatomisch exakter Weise das Bild der nervösen Störungen bei perniziöser Anämie. Während LICHTHEIM noch die Meinung vertrat, dass die hochgradige Blutarmut das Rückenmark toxisch degenerativ schädige, stellte NONNE schon 1893 fest, dass der Grad der Rückenmarksveränderungen dem Grad der Anämie nicht proportional zu sein brauche, sondern dass die Rückenmarkserkrankung ein der Erkrankung der Hämatopoese gleichwertiger Prozess sei und von letzterer nicht abhängig sei.

Im Jahre 1900 erschien in England eine grundlegende Arbeit von RUSSEL, BATTEN und COLLIER. Der Begriff "subacute combined degeneration of the spinal cord" wurde herausgearbeitet und erneut klargestellt, dass die funikuläre Spinalerkrankung nicht unbedingt mit der perniziösen Anämie vergesellschaftet zu sein braucht.

Im Gegensatz dazu wurde nach dem 1. Weltkrieg besonders von englischen und amerikanischen Autoren immer wieder darauf hingewiesen, dass der funikuläre Prozess ausschliesslich bei der perniziösen Anämie vorkomme. Wenn diese nicht festzustellen sei, dann sei sie eben latent vorhanden und würde schliesslich terminal auftreten, oder aber der funikuläre Prozess führe vorher durch Komplikationen ad exitum. Dass diese Auffassung nicht richtig sein kann, wurde in der Folgezeit durch zahlreiche Statistiken und Sektionsprotokolle wiederholt bewiesen. Uns ging es in der nun folgenden Arbeit vor allem um die Frage, wie die funikuläre Spinalerkrankung heute betrachtet und beurteilt werden muss. An Hand der Literatur und durch Auswertung von 84 Krankengeschichten versuchten wir Klarheit über das lange umstrittene Bild dieser Krankheit zu erhalten.

II. ÜBERBLICK ÜBER DIE LITERATUR DES BEHANDELTEN THEMAS

VORKOMMEN - HÄUFIGKEIT - ALTERSVERTEILUNG - BEZEICHNUNGEN

Die funikuläre Spinalerkrankung kommt sowohl in Verbindung mit anderen Krankheiten als auch unabhängig von diesen (genuin oder idiopathisch) vor. Dabei können die Begleitkrankheiten von pathognomonischer Bedeutung für den Rückenmarksprozess sein oder unabhängig neben diesem bestehen. Letzteres gilt vor allem für die perniziöse Anämie, die nach den Angaben der verschiedenen Autoren in 10-80 % mit einer funikulären Spinalerkrankung vergesellschaftet sein soll. Die Angaben über das Auftreten der funikulären Spinalerkrankung ausserhalb dieser Blutkrankheit weisen mit 30-80 % ebenfalls eine sehr hohe Schwankungsbreite auf. Bezüglich der Rolle geographischer Verhältnisse gilt das, was HEILMEYER über die perniziöse Anämie festgestellt hat, nämlich, dass diese nicht überall gleich häufig beobachtet wird, sondern dass sie beispielsweise im Rheinland wesentlich seltener vorkommt als in Hamburg.

Die Häufigkeit der funikulären Spinalerkrankung wird im allgemeinen unterschätzt, was in erster Linie darauf zurückzuführen ist, dass es viele sogenannte "formes frustes" gibt, die nur bei Anwendung feiner neurologischer Untersuchungsmethoden aufgedeckt werden können. DANA hielt die funikuläre Spinalerkrankung für häufiger als die multiple Sklerose, und SCHRÖDER und HENNEBERG bezeichneten sie als die dritthäufigste Nervenkrankheit nach der multiplen Sklerose und der Tabes. Heute werden dank der Erkenntnisse aus der Lebertherapie viele Patienten mit perniziöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung vom praktischen Arzt behandelt. In den Kliniken findet man hauptsächlich diejenigen Kranken, bei denen die neurologischen Erscheinungen vor den Blutbildveränderungen auftraten.

Über die Altersverteilung der funikulären Spinalerkrankung gibt FURTADO an, dass nach Beurteilung eines grossen Patientenmaterials das Erkrankungsalter in den meisten Fällen über 40 Jahre liegt. Männer und Frauen werden gleich häufig von der Krankheit befallen.

Was die Bezeichnung der Krankheit betrifft, so hat sich der von SPIELMEYER vorgeschlagene Name funikuläre Spinalerkrankung am meisten eingebürgert. NONNE sprach von anämischer Spinalerkrankung, HENNEBERG gab funikuläre Myelose oder Myelitis an und SCHRÖDER prägte den Ausdruck funikuläre Sklerose. In der angloamerikanischen Literatur gilt die von RUSSEL, BATTEN und COLLIER gewählte Bezeichnung subacute combined degeneration of the spinal cord, in Frankreich schlug CROUZON den Namen Sclerose combinée vor.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Pathologisch anatomisch ist die funikuläre Spinalerkrankung durch multiple Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarkes gekennzeichnet. Es kommt zum Untergang von Markscheiden und Achsenzylindern.

Bei makroskopischer Betrachtung findet man ein äusserlich normal aussehendes Rückenmark. Auf Querschnitten sieht man oft grau verfärbte unregelmässige Areale und bisweilen auch Schrumpfung im Gebiet der langen Bahnen. Wurzeln, Meningen und Gehirn sind in der Regel unverändert.

Der mikroskopische Befund ist höchst charakteristisch. Man beobachtet multiple Herde im Bereich der langen Rückenmarksbahnen (funikulär). Die Ausbreitung der Herde erfolgt weder auf dem gesamten Querschnitt, noch auf der gesamten Länge der Bahnen, weshalb auch nicht von einer Systemerkrankung gesprochen werden kann. Später auftretende Degenerationen im auf- und absteigenden Sinne sind die Folge der primären Läsion. Die Herdausbreitung wird nach oben durch die Decussatio pyramidum, nach unten durch den Conus medullaris begrenzt.

Die Ursache der Herdbildung ist ein Markscheidenzerfall, dem alsbald ein Untergang der Achsenzylinder folgt. Nach dem Zusammenfliessen mehrerer Herde kommt es zur Ausbildung spongiöser Lückenfelder, die sklerosieren. Sekundäre Degenerationen in auf- und absteigender Richtung können sich anschliessen.

Innerhalb der Entmarkungsherde kommt es zu einem starken Fettabbau. Es treten massenhaft Fettkörnchenzellen auf, die allmählich zu den Gefässen hinwandern und in der Gefässadventitia eine Ablösung von Zellen, insbesondere von Lymphocyten veranlassen. Es kommt zu perivaskulären Infiltraten mit dem Bild einer Entzündung (funik. Myelitis v. SPIELMEYER). Von einer echten Entzündung kann man dabei allerdings nicht sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine symptomatische Reaktion auf ein Überangebot an Abbaustoffen.

Entmarkungsherde ausserhalb der weissen Substanz sind in Bezug auf ihre Zugehörigkeit zum klassischen Bild der funikulären Spinalerkrankung selten und sehr umstritten. Gelegentliche Veränderungen an den Vorderhornzellen der grauen Rückenmarkssubstanz sind meist durch eine terminal auftretende Läsion der vorderen Wurzel bzw. des peripheren Nerven oder durch eine Schädigung der hinteren Wurzel (= transneurale Degeneration im Sinne MONAKOWS) bedingt. Über die Häufigkeit von Zerfallserscheinungen an Wurzeln und peripheren Nerven gehen die Meinungen weit auseinander. Nach FURTADO zeigen sich in nahezu 30 % der Fälle derartige Veränderungen. Im Opticus sind manchmal kleine Entmarkungsherde analog den Rückenmarksherden zu beobachten (BIELSCHOWSKY und WOHLWILL). Eventuelle herdförmige Markscheidenausfälle im Grosshirnmark dürfen nicht mit den gleichfalls im Mark

liegenden Ringblutungen (Hirnpurpura) bei perniziöser Anämie verwechselt werden. Mit den manchmal im Gefolge einer funikulären Spinalerkrankung auftretenden Psychosen haben diese Herde aller Wahrscheinlichkeit nach nichts zu tun, da sie auch bei Krankheiten beobachtet werden, die niemals mit einer psychotischen Veränderung einhergehen.

Frei von Entmarkungsherden bleiben in der Regel die intersegmentalen Fasersysteme des Rückenmarkes sowie die Lissauer'sche Cornucommissurale Zone, die Randgebiete unmittelbar um die graue Substanz, die Medulla oblongata und der übrige Hirnstamm und schliesslich die Grosshirnrinde.

Bei bereits behandelten Fällen kann man eine starke Einschränkung des Fettabbaus sowie ein sklerotisches Ausheilungsstadium beobachten. Es fehlen dann die typischen funikulären Herde und Lückenfelder, während symmetrische kontinuierliche Sklerosen, sekundäre pseudosystematische Degenerationen oder diffuse Randdegenerationen im Vordergrund stehen.

SYMPTOMATOLOGIE UND DIAGNOSE

1. Neurologische Symptome

Die Ausbreitung der Herde erfolgt fast ausschliesslich im Gebiet der langen Rückenmarksbahnen. Demzufolge kommt es zu folgenden Symptomen:

Hinterstrangsymptome

Die Hinterstränge werden nach NONNE am frühesten befallen und zwar zunächst im Hals- und Brustmark, dann auch im Lenden- und Sakralmark. Parästhesien, vor allem quälendes Ameisenlaufen, Kribbeln und ein Pelzigkeitsgefühl treten zu Beginn meist in den Fingerspitzen und Füßen auf. Häufig sprechen die Kranken von "Mooslaufen und Teppichgehen". In der Kälte, während Menses und Schwangerschaft nehmen die Beschwerden zu. Sehr früh treten auch Störungen der Tiefensensibilität auf. Es kommt zu einem Verlust des Vibrationsgefühles, zur Aufhebung der Lage- und Bewegungsempfindung nicht selten zu Koordinationsstörungen mit einer erheblichen Unsicherheit beim Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacken-Versuch, sowie beim Seiltänzer- und Blindgang. Der Gang ist besonders bei Dunkelheit breitbei-

nig ataktisch. Beim Romberg'schen Versuch beobachtet man starkes Schwanken und Fallneigung. Die Oberflächensensibilität ist nur selten gestört. In einigen Fällen kann man aber gürtelförmige Sensibilitätsstörungen sowohl im Bereich des Rumpfes, als auch der Extremitäten feststellen. Infolge des verminderten Zustromes von reflektorisch erregenden sensiblen Reizen zu den Vorderhornzellen stellt sich vor allem in den unteren Extremitäten eine Hypotonie ein. Schliesslich erlöschen auch die Sehnenreflexe, und zwar zuerst die Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe, während die Bauchhautreflexe fast durchwegs erhalten bleiben.

Pyramidenbahnsymptome

Zu einer Läsion des Pyramidenbahnareals kommt es in erster Linie im Bereich des Brustmarkes. Es zeigen sich dann allgemeine motorische Schwäche, abnormes Ermüdungsgefühl und pathologische Reflexe wie Babinski, Rossolimo usw. Eine spastische Tonussteigerung besteht wegen der meist gleichzeitig vorhandenen Hinterstrangerkrankung im allgemeinen nicht. Kommen Pyramidenzeichen und Hypotonie der Muskulatur zusammen vor, dann spricht man von CROUZON-Syndrom. Gelegentlich werden auch Muskelatrophien im Peronaeusgebiet, selten an den Handmuskeln beobachtet. Ursache dafür ist meist eine Schädigung des Vorderhorns. Beugekontrakturen an der unteren Extremität und Adduktorenspasmen sind selten.

Hirnnervensymptome

In ganz wenigen Fällen kommt es zu Pupillenstörungen und Opticusatrophien.

Entleerungsstörungen

Hier handelt es sich vor allem um Blasen- und Mastdarmstörungen, die manchmal schon sehr früh auftreten können. Die Patienten klagen dann meist über Beschwerden im Sinne einer erschwerten Harnausstossung, ähnlich wie bei der Prostatahypertrophie. Eine Inkontinenz wird selten beobachtet.

Psychische Störungen

Nach BREMER treten diese in 7-8 % der Fälle auf. Sie können allen anderen Veränderungen um Jahre vorausgehen. Beobachtet werden leicht manische oder depressive Verstimmungszustände, aber auch delirante

und paranoide Psychosen. Nach WIECK, PRIBILLA und GERCKEN sind Psychosen bei Vitamin B₁₂-Mangel viel häufiger als allgemein angenommen. Bei sehr lange dauernden Vitamin B₁₂-Mangelzuständen kann es zu Abbausyndromen kommen, die irreversibel sind.

Liquorveränderungen

Der Liquorbefund ist bei funikulärer Spinalerkrankung fast immer negativ. Ein stärkerer Liquorbefund spricht eher gegen das Krankheitsbild. Gelegentlich wurde eine Verschiebung des Eiweissquotienten beobachtet (GUIZETTI und PROETT). Verschiedene Autoren (DEUSCH u. a.) haben mit der WALTERSchen Brommethode eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutliquorschranke bei funikulärer Spinalerkrankung nachgewiesen. Besonders die Frühfälle sollen eine derartige Störung der Permeabilität zeigen. FURTADO fand bei 10 von 12 untersuchten Fällen bei Liquorelektrophorese eine Anomalie in der Verteilungskurve der Eiweissfraktionen. Die Veränderungen lagen zwischen den β - und γ -Globulinen und erschienen ebenso wie die Fibrinogenfraktionen des Serums äusserst labil. Die Anwesenheit solcher abnormer Proteinfractionen wurde auch bei der unterernährten schwarzen Bevölkerung beschrieben.

2. Internistische Symptome

Im Vordergrund stehen Veränderungen des Blutbildes, des Magensaftes und der Magenschleimhaut sowie Störungen der Vitamin B₁₂-Resorption, und das Auftreten von Antikörpern gegen die Zellen der Magenschleimhaut und gegen den Intrinsic factor.

Blutbildveränderungen

Nach dem Schrifttum sind in mehr als der Hälfte der Fälle Blutbildveränderungen bei funikulärer Spinalerkrankung nachzuweisen. Für die Diagnose sehr wichtig ist das Vorliegen einer perniziösen Anämie. BO-DECHTEL und SCHRADER geben an (nach einem grossen Sektionsmaterial), dass nur 30 % aller Fälle von funikulärer Spinalerkrankung keine perniziöse Anämie zeigen. WOLTMAN gibt 60 % an und FURTADO sogar 80 %. Letzterer fand bei 100 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung 12 mal eine perniziöse Anämie, 13 mal eine hyperchrome makrocytäre Anämie und 24 mal eine hypochrome Anämie.

Magensaftveränderungen

Der Magensaft ist im Zusammenhang mit der funikulären Spinalerkrankung meist im Sinne einer histaminrefraktären Achylie verändert. VANDERHOEF, BENNETT und RYLE sowie HURST und BELL fanden bei sämtlichen Patienten eine histaminrefraktäre Anazidität. HOTZ und LÜTHY untersuchten 23 Fälle und stellten 13 mal normale Säureverhältnisse und 10 mal eine histaminrefraktäre Anazidität fest. FURTADO beobachtete letztere in 70 von 100 Fällen. Normale Säureverhältnisse fanden McBRIDE und CARMICHAEL in 14 von 55 und BODECHTEL und SCHRADER in 25 von 100 Fällen.

Magenschleimhautveränderungen und Zungenveränderungen

Den Wert von Veränderungen der Magenschleimhaut für die Früherkennung der funikulären Spinalerkrankung stellten vor allem ROBERTSON und WOOD heraus. Sie entnahmen bei ihren Patienten Schleimhautstücken bis in die Muscularis mucosae und stellten folgende Veränderungen fest.

1. Verdünnung der Schleimhaut mit Atrophie der Haupt- und Belegzellen.
2. Metaplasie des Epithels zum Typ der Darmschleimhaut mit vielen Schleimpfröpfen und mononukleärer Infiltration des Stromas. Keine segmentierten Leukozyten.

Unter anderem diagnostizierten ROBERTSON, WOOD und JOSKE bei einem 65-jährigen Mann, der über Parästhesien klagte eine Magenschleimhautatrophie. Ein Jahr später zeigte der Patient das Vollbild einer perniziösen Anämie mit funikulärer Spinalerkrankung.

In 10-20 % der Fälle (FURTADO) kann man eine HUNTERSche Glossitis feststellen. Die Zunge zeigt dabei eine auffallend glatte Oberfläche und ist intensiv rot gefärbt. Die Patienten klagen über starkes Zungenbrennen.

Störungen der Vitamin B₁₂-Resorption

Entscheidend für die Diagnose einer funikulären Spinalerkrankung ist heute die Bestimmung der Vitamin B₁₂-Ausscheidung im Harn nach SCHILLING. Der Test beruht auf der Tatsache, dass bei Vorliegen einer Vitaminresorptionsstörung das Vitamin B₁₂ bei oraler Darreichung nicht resorbiert wird. Man gibt eine kleine Menge von Vitamin B₁₂, das mit Co⁶⁰ markiert ist, oral. Normalerweise werden innerhalb von 24 Stunden 10-20 % der zugeführten Aktivität ausgeschieden. Bei Patienten mit gestörter Resorption liegen die Werte unter 3 %.

Antikörper gegen Magenschleimhautzellen und Intrinsic factor

TE VELDE und Mitarbeiter schlagen vor, alle über 30 Jahre alten Verwandten von Patienten mit perniziöser Anämie auf derartige Antikörper zu untersuchen, zur Auslese derjenigen, die Gefahr laufen, eine perniziöse Anämie oder funikuläre Spinalerkrankung zu bekommen. Wenn Antikörper gefunden werden, ist als nächstes ein SCHILLING-Test und eine Magensäurebestimmung zu machen. Sind auch diese Befunde positiv, dann soll eine prophylaktische Behandlung mit Vitamin B₁₂ eingeleitet werden.

Sonstige diagnostische Möglichkeiten

ROSS und GRENZMANN schlugen die Messung der Uropepsinogenausscheidung im Urin vor. Bei Kranken mit perniziöser Anämie oder funikulärer Spinalerkrankung soll jene vollkommen zum Stillstand kommen.

EARL, EL HAWARY, THOMPSON und WEBSTER stellten fest, dass die Blutpyruvatwerte bei funikulärer Spinalerkrankung stark erhöht waren.

BOEN, MOLHUYSEN und STEENBERGER fanden, dass normalerweise 5 % der Zellkerne des oralen Epithels grösser als $14,5\mu$ sind. Bei perniziöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung steigt der Prozentsatz der vergrösserten Kerne jedoch merklich an.

Wichtig für die Diagnosestellung ist, dass sowohl die neurologischen als auch die internistischen Symptome zuerst auftreten können, und dass beide Gruppen auch gleichzeitig in Erscheinung treten können.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

1. Gegen Tabes

Diese zeigt Pupillenstörungen (Miosis, reflektorische Starre), Liquorveränderungen, analgetische Zonen, verlangsamte Schmerzleitung, Doppelempfindung, Arthropathien, tabische Krisen, prozellanweisse Papille, keine Blutbild- und Magensaftveränderungen.

2. Gegen Lues cerebrospinalis

Wurzelschmerzen (Gürtelgefühl, lanzinierende Schmerzen an den unteren Extremitäten), Liquorbefund (Lymphocytose, Eiweissvermehrung, und Mastixzacke), positive Wa.R. in 50 % der Fälle, cerebrale Störungen, Hirnnervensymptome (Pupillenst., Hemianopsien, flüchtige Aphasien und Hemiplegien).

3. Gegen multiple Sklerose

Negative Bauchhautreflexe, Augenmuskelstörungen und Nystagmus, Sprachstörungen und Intentionstremor, Tonuserhöhung und Liquorbefund.

4. Gegen Myelitis und Encephalomyelitis

Akuter Beginn, typische Querschnittssyndrome, Liquorbefund.

5. Gegen Polyneuritis

Druckempfindlichkeit der Nerven und Muskeln, Veränderung der elektrischen Erregbarkeit und Liquorbefund (Eiweissvermehrung ohne Pleocytose).

6. Gegen Rückenmarkstumor

Typische Wurzelschmerzen, BROWN-SEQUARD-Syndrom, Liquorbefund, Myelogramm (Kontrastmittelstop).

7. Gegen kombinierte Systemerkrankungen v. a. FRIEDREICHsche Ataxie

Zeitliches Auftreten (vor der Pubertät), keine internistischen Symptome (Blutbild, Magensaft und Zunge).

ÄTIOLOGIE

Als Ursache der funikulären Spinalerkrankung gilt heute in erster Linie ein Mangel an Vitamin B₁₂ in Verbindung mit konstitutionellen Faktoren.

1. Chemische Struktur des Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ ist ein Cyanocobalamin und hat die komplizierteste Strukturformel von allen Vitaminen. Das Ringsystem des kobalthaltigen roten Farbstoffes vom Molekulargewicht 1500 hat Ähnlichkeit mit den natürlichen Porphyrinen (Häm und Chlorophyll), unterscheidet sich von diesem aber vor allem dadurch, dass ihm eine Methingruppe fehlt.

2. Entstehung des Vitamin B₁₂

Alles in der Natur vorkommende Vitamin B₁₂ verdankt sein Dasein der synthetischen Leistung von Bakterien und Ascomyceten und kann weder von höheren Pflanzen, noch von Tieren gebildet werden (J. KÜHNAU-LESTER SMITH).

Den Vitamin B₁₂-Bedarf der Lebewesen decken vor allem die Darmbakterien der Pflanzenfresser. Darüberhinaus wird das Vitamin heute auch grosstechnisch aus den Fermentationsprodukten des Pilzes *Streptomyces griseus* hergestellt.

3. Aufnahme von Vitamin B₁₂ durch den Menschen

Der Mensch benötigt pro Tag 1-5 γ Vitamin B₁₂. Er erhält es grösstenteils aus tierischem Gewebe, z.B.

Rindsleber 50 γ Vitamin B₁₂/100 g

Rindfleisch 5 γ Vitamin B₁₂/100 g

Milch 0,12- 6,6 γ Vitamin B₁₂/l

CASTLE vertrat die Ansicht, dass ein für die Blutbildung wichtiger Leberstoff aus einem Nahrungsfaktor (= extrinsic factor) und einem Magenfaktor (= intrinsic factor) gebildet werde.

Nach heutiger Auffassung ist der Extrinsic factor identisch mit dem im Jahre 1948 von RICKES und SMITH entdeckten Vitamin B₁₂, während der intrinsic factor enzymartig aufgebaut ist und in den Fundusdrüsen des Magens gebildet wird. Beide Faktoren verbinden sich zum Antiperniciosaprinzip, das in der Leber deponiert wird und strukturmässig dem Vitamin B₁₂ nahesteht. Im Blutserum wird das Vitamin B₁₂ an Bluteiweisskörper der Gammaglobulingruppe gebunden. Die normale Konzentration von Vitamin B₁₂ im Blutserum liegt zwischen 0,1 und 0,9 γ /ml. Bei Werten unter 0,1 γ /ml spricht man von Vitamin B₁₂-Mangel. Ausser in der Leber erfolgt auch noch in den Muskeln, in den Nieren und im Magendarmtrakt eine Speicherung von Vitamin B₁₂. Ein Teil des aufgenommenen Vitamins wird durch Urin und Faeces wieder ausgeschieden.

4. Wirkungen des Vitamin B₁₂ im menschlichen Organismus

Nach Untersuchungen an Bakterien ist man zu der Auffassung gelangt, dass das Vitamin B₁₂ eine entscheidende Rolle im Nukleinsäurestoffwechsel spielt. Zusammen mit Folsäure greift es an verschiedenen Stellen der Nukleinsäuresynthese an und fördert vor allem die Entstehung des Nukleosids Thymidin. Nach einem Schema von S.C. FINCH ergibt sich folgender Syntheseablauf:

Gebundene Folsäure $\xrightarrow{\text{B}_{12}}$ Freie Folsäure + Vit. C $\xrightarrow{\text{B}_{12}}$ Citrovorumfaktor

Der Citrovorumfaktor katalysiert die Synthese von Thymin.

Thymin $\xrightarrow{\text{B}_{12}}$ Thymidin $\longrightarrow$ Nukleinsäure.

5. Folgen eines Mangels an Vitamin B₁₂ im menschlichen Organismus

Wenn es richtig ist, dass Vitamin B₁₂ und Folsäure bei der Biosynthese von Nukleinsäuren eine wichtige Rolle spielen, dann müssen sämtliche Zellen des Organismus auf eine ausreichende Versorgung mit diesen Stoffen angewiesen sein (BEGMANN und RASTETTER). Der Bedarf ist in den einzelnen Organen verschieden gross. V. HEVESY konnte zeigen, dass Knochenmark, Darm, Keimdrüsen und Zentralnervensystem den stärksten Nukleinsäurestoffwechsel haben. Hier muss sich demnach ein Vitamin B₁₂-Mangel auch besonders bemerkbar machen. Im Rahmen einer Allgemeinkrankheit -des Vitamin B₁₂-Mangels- kommt es zur Ausbildung relativ selbständiger Organaffektionen, wobei im Vordergrund ein hämatologisches Syndrom, ein gastrointestinales Syndrom und ein spinales Syndrom stehen.

6. Konstitutionelle Bereitschaft

Nicht jede Vitamin B₁₂-Verarmung führt zu einer funikulären Spinalerkrankung bzw. zu einem hämatologischen oder gastrointestinalen Syndrom. Wahrscheinlich spielt eine angeborene konstitutionelle Bereitschaft eine Rolle sowohl für die Genese der genannten Syndrome als auch dafür, welches der Syndrome zur Ausbildung kommt. Damit wären auch die Erkrankungen an funikulärer Spinalerkrankung ohne perniziöse Anämie erklärt.

Einen Beweis für diese Theorie sehen BEGMANN und RASTETTER in der Tatsache, dass konsequente Vegetarier fast regelmässig eine Vitamin B₁₂-Verarmung aufweisen und doch nur in den seltensten Fällen an einer perniziösen Anämie oder an einer funikulären Spinalerkrankung erkranken.

Auffallend ist auch das seltene Vorkommen von funikulärer Spinalerkrankung und perniziöser Anämie bei bestimmten Rassen. Bei den Japanern z. B. findet man nur äusserst selten eines der genannten Krankheitsbilder, auch nicht, wenn sie eine Magenresektion hinter sich haben, oder wenn ihr Vitamin B₁₂-Spiegel deutlich erniedrigt ist.

PATHOGENESE

Wenn man weiss, dass die Ursache der funikulären Spinalerkrankung eine Vitamin B₁₂-Verarmung des Körpers ist, dann muss man sich weiterfragen, wie es im menschlichen Organismus zu einem derartigen Mangel kommen kann. Bei einem Blick auf Stoffwechsel und Physiologie von Vitamin B₁₂ wird klar ersichtlich, dass ein Vitamindefizit immer dann entsteht, wenn dem Körper von aussen zu wenig Vitamin B₁₂ zugeführt wird (= Extrinsic factor Mangel), oder wenn das ausreichend zugeführte Vitamin ungenügend resorbiert wird (Malabsorption) und schliesslich auch, wenn der Vitamin B₁₂-Bedarf des Organismus aus irgendeinem Grunde so hoch wird, dass die bei normaler Ernährung zugeführte Menge nicht mehr ausreicht.

1. Mangel an extrinsic factor

Bei normaler Ernährung wird das Vitamin B₁₂ dem Körper in ausreichender Menge zugeführt. Bei einseitiger Ernährung und bei Unterernährung treten die Symptome des Vitamin B₁₂- Mangels häufiger in Erscheinung. So beobachtete FURTADO ein stärkeres Auftreten von perniziöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung auf den Kapverdischen Inseln, wo die Menschen von einer kohlenhydratreichen, aber fett- und eiweissarmen Nahrung leben.

MELLANBY und YOUNG beschrieben ein bei Hungersnöten auftretendes Krankheitsbild, wobei die Opfer epileptische Insulte, psychische Störungen sowie das klinische Bild einer funikulären Spinalerkrankung zeigen.

Viele amerikanische Autoren führen das Auftreten von funikulärer Spinalerkrankung bei Alkoholismus auf Appetitlosigkeit, Nahrungsverweigerung und einseitige Ernährung der Alkoholiker zurück.

2. Verminderte Resorption von Vitamin B₁₂ (Malabsorption)

Ursachen für eine verminderte Resorption von Vitamin B₁₂ sind teils Veränderungen in der Magenschleimhaut, teils Veränderungen in der Schleimhaut des Dünndarms.

Nach ROSS, GRENZMANN, BOUDIN, BARBIZET und LABET ist ein Funktionsausfall der Magenschleimhaut der wichtigste Faktor sowohl für

die Entstehung der funikulären Spinalerkrankung als auch der perniziösen Anämie. Eine Atrophie der Magenschleimhaut führt einerseits zu einem Mangel an intrinsic factor, was R. WOLFF, G. RAUBER, P. NABET und P. ROYER auch experimentell beweisen konnten, andererseits kommt es durch die Atrophie zu einem Sistieren der Salzsäureproduktion, zur Achlorhydrie. Verantwortlich für die Atrophie der Magenschleimhaut ist in erster Linie eine atrophische Gastritis. Aber auch durchgeführte Teil- oder Totalresektionen des Magens sowie das Magenkarzinom spielen ursächlich eine grosse Rolle. Die Auffassung, dass die Schleimhautveränderungen auf einer Autoimmunreaktion beruhen, wird darüberhinaus heute von vielen Autoren diskutiert. TE VELDE und Mitarbeiter untersuchten 220 Verwandte von 21 Patienten mit perniziöser Anämie. Bei allen Patienten wurden im Serum Antikörper gegen Magenschleimhautzellen gefunden. 42 von den 220 Verwandten hatten ebenfalls Antikörper im Serum. 20 von den 42 Antikörperträgern wurden weiter untersucht. In 15 Fällen zeigte sich dabei eine durch Biopsie gesicherte Magenschleimhautatrophie, in 11 Fällen konnte eine Achylia gastrica nachgewiesen werden und 6 der Fälle zeigten bereits eine gestörte Vitamin B₁₂-Absorption. Antikörper gegen den intrinsic factor wurden nur bei einer kleinen Anzahl der Verwandten gefunden. Sie erscheinen wahrscheinlich später und sind nicht so beständig wie die Antikörper gegen die Magenschleimhautzellen. TE VELDE und Mitarbeiter glauben, dass die Entwicklung von Schleimhautzellenantikörpern von einem dominanten autosomalen Gen gesteuert wird, das auch verantwortlich ist für die Prozesse, die zu einer atrophischen Gastritis, zur Achylia gastrica und zu einer Störung der Vitamin B₁₂-Absorption führen.

Für eine verminderte Vitamin B₁₂-Resorption durch den Dünndarm kommen alle folgenden Veränderungen in Frage (nach VOLWILER):

A. Verkleinerung und Veränderung der normalen Resorptionsfläche

- a. Darmresektion
- b. Anastomosen
- c. Enterostomien
- d. Fisteln
- e. Strikturen
- f. Divertikel
- g. Blindsäcke

B. Veränderungen der Resorptionsfläche infolge Schleimhauterkrankungen.

- a. Entzündlich (Tb, Ileitis terminalis)
- b. Infiltrierendes Neoplasma
- c. Amyloidose
- d. Sklerodermie
- e. Toxisch (Arsen, Thallium, Sulfonamide, Antibiotika)

C. Behinderung des mesenterialen Lymphabflusses

- a. Tabes mesaraica
- b. Lymphogranulomatose
- c. Lymphosarkomatose
- d. Karzinose
- e. Whipple-Syndrom und Whipple-Erkrankung

D. Gestörte Dünndarmdurchblutung3. Erhöhter Bedarf des Organismus an Vitamin B₁₂

Eine veränderte Darmflora ist häufig die Hauptursache eines erhöhten Vitamin B₁₂-Bedarfes. Bakterien, wie *E.coli*, *B.lactis aerogenes* und *B.putrificus* siedeln sich bei erniedrigter oder fehlender Azidität im Magen und oberen Dünndarmabschnitt an und treten in ihrem Vitamin B₁₂-Bedarf in Konkurrenz mit dem Wirtsorganismus. Der Beweis dafür wurde durch Ausheilung einer perniziösen Anämie mit Aureomycin und geringen Vitamin B₁₂-Gaben erbracht. UNGLEY wies noch darauf hin, dass die pathologischen Bakterien möglicherweise auch noch toxische Stoffe produzieren, für deren Entgiftung zusätzlich Vitamin B₁₂ verbraucht wird. Solche toxischen Substanzen können auch bei verschiedenen Krankheiten im Körper auftreten (vor allem bei Infektionskrankheiten und Malignomen) und zur Ursache eines vermehrten Vitamin B₁₂-Verbrauches werden.

Schliesslich nimmt auch der Fischbandwurm (*Diphyllbothrium latum*) erhebliche Mengen Vitamin B₁₂ aus dem menschlichen Darm auf, wenn er im oberen Abschnitt des Duodenums sitzt.

DIE BEDEUTUNG VERSCHIEDENER KRANKHEITEN FÜR DIE PATHOGENESE DER FUNIKULÄREN SPINALERKRANKUNG

Auf der Suche nach ätiologischen Faktoren für die funikuläre Spinalerkrankung wurde von Anfang an immer wieder die Meinung vertreten, dass bestimmte Krankheiten als "Schrittmacher" für den neurologischen Prozess anzusehen seien.

Zunächst war die perniziöse Anämie die am häufigsten erwähnte Grundkrankheit. Im älteren Schrifttum zeigen nach AHRENS 98 % aller Perniciosakranken die Symptome einer funikulären Spinalerkrankung. GOLD-

HAMER kommt auf 89 %, HYLAND und FARQUHERSON auf 62 % und YOUNG schliesslich nur auf 20 %. Im neueren Schrifttum liegt die Schwankungsbreite ebenfalls sehr hoch. BODECHTEL und SCHRADER behaupten, dass bei Diagnosestellung auf einer neurologischen Abteilung in 70-80 % der Perniciosafälle auch eine funikuläre Spinalerkrankung gefunden würde, während bei Untersuchung auf einer hämatologischen Abteilung nur in 8-10 % neurologische Symptome festgestellt würden. FURTADO beobachtete bei 80 % seiner Perniciosakranken eine funikuläre Spinalerkrankung. HEILMEYER hingegen diagnostizierte bei 5-10 % seiner Kranken eine schwere funikuläre Spinalerkrankung, während er bei 25-30 % nur leichte neurologische Störungen feststellen konnte. Bei dem häufigen Vorkommen der Rückenmarksveränderungen im Verlaufe einer perniziösen Anämie ist es verständlich, dass alle Hypothesen und Theorien der Perniciosagenese auch für die Entstehung der spinalen Erscheinungen angewendet wurden. Gleichzeitig wurde durch eine Reihe von Mitteilungen über das Vorkommen der funikulären Spinalerkrankung im Gefolge anderer Krankheiten die Erkenntnis gefestigt, dass die Rückenmarkserkrankung ein der Erkrankung der Hämatopoese gleichwertiger Prozess sei. Die perniziöse Anämie kann somit nicht die Ursache der funikulären Spinalerkrankung sein. Nach BODECHTEL und SCHRADER lässt sich eine Beziehung zwischen einer bestimmten Krankheit und der funikulären Spinalerkrankung nur herstellen, wenn letztere histopathologisch nachgewiesen wurde. Über das Auftreten von funikulären Prozessen liegt heute ein umfangreiches Schrifttum vor. Diskutiert werden vor allem Blutkrankheiten, Erkrankungen des Intestinaltraktes und Avitaminosen (Malabsorption), Vergiftungen und endokrine Erkrankungen und schliesslich Karzinome.

1. Blutkrankheiten

Ausser der bereits erwähnten perniziösen Anämie werden noch die hypochrome Anämie, die Bothriocephalus-Anämie und die Leukämie als Begleitkrankheiten der funikulären Spinalerkrankung angegeben.

a. Die hypochrome Anämie

FURTADO beobachtete sie bei 100 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung 24 mal. HORAWITZ stellte klinisch in etwa 30 % der Anämiefälle eine nervöse Begleitsymptomatik fest, konnte jedoch kaum einwandfreie Sektionsbefunde liefern. AUERSPERG diagnostizierte funikuläre Symptome bei einer essentiellen hypochromen Anämie und völliger Anazidität, DEML bei hypochromer Anämie und Magenkarzinom. Ver-

schiedene Autoren machen einen starken Blutverlust für das Auftreten der neurologischen Symptome verantwortlich. So gibt CLARKE einen Fall von funikulärer Spinalerkrankung nach profusem Nasenbluten an. McCONNELL nach abundanter Magenblutung und HERRMANN führt eine funikuläre Spinalerkrankung auf einen starken Blutverlust infolge eines Carotisaneurysmas zurück.

b. Die Bothriocephalusanämie

Nach v. BONSDORFF verhindert der Wurm eine Vereinigung von Extrinsic- und Intrinsicfaktor, wenn er sich in höheren Darmabschnitten befindet.

c. Die Leukämie

SCHWAB und WEISS beobachteten bei 334 Fällen von Leukämie in 20,5 % neurologische Symptome. NONNE beschrieb 2 Fälle von funikulärer Spinalerkrankung im Verlauf einer Leukämie. ESRILE-WEIL, BERTRAND und CORTE diagnostizierten bei einem 38-jährigen Mann mit chron. myel. Leukämie eine kombinierte Paraplegie und einen Ausfall der Tiefensensibilität. Die Obduktion ergab multiple Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarkes. Als Ursache für die funikuläre Spinalerkrankung kommt ihrer Meinung nach in diesem Fall eine Störung im Kernstoffwechsel durch starke Wucherung leukämischer Zellen, verbunden mit einer leukämischen Infiltratbildung im Magendarmtrakt mit Störung der Vitamin B₁₂-Resorption in Frage.

HEINRICH und NAEGELI lehnen einen Zusammenhang zwischen Leukämie und funikulärer Spinalerkrankung ab. TRÖMNER und WOHLWILL behaupten, dass es lediglich zu leukämischen Infiltraten im Rückenmark, aber nie zu einer echten funikulären Spinalerkrankung käme.

2. Malabsorption-Syndrom

Es ist hier zu unterscheiden zwischen dem primären Malabsorption-Syndrom, dessen Ursache die verschiedenen Avitaminosen sind und dem sekundären Malabsorption-Syndrom, das durch die Erkrankungen des Intestinaltraktes hervorgerufen wird.

A. Primär

Im Zusammenhang mit Avitaminosen ist die funikuläre Spinalerkrankung häufig beschrieben worden. PICARD, HOLTZ und LÜTHY sowie BAUMGARTNER und SMITH beobachteten sie im Verlaufe einer Sprue, DÜRCK bei der Beri-Beri, PENTSCHEW bei der Pellagra, NONNE, MODES und FLEISCHMANN schliesslich beim Skorbut.

B. Sekundär

Hier spielen vor allem die Erkrankungen des Magens eine grosse Rolle.

a. Die Gastritis und das Magengeschwür

Eine direkte Beziehung zwischen diesen Krankheiten und der funikulären Spinalerkrankung besteht nach Meinung vieler Autoren vor allem nach FURTADO und nach ROBERTSON, WOOD und JOSKE. WOLFF, RAUBER, NABET und ROYER stellten fest, dass der Intrinsicfactor bei chronischer atrophischer Gastritis stark vermindert ist bzw. vollkommen fehlt.

b. Die Gastrektomie

Das Auftreten einer funikulären Spinalerkrankung nach Gastrektomie ist in erster Linie von FURTADO, von BASTRUP-MADSEN und von THIEBAUT, ISCH und JAHN beschrieben worden. DELLER und WITTS untersuchten 265 Patienten 1-14 Jahre nach durchgeführter Magenresektion. Sie stellten in 14 % einen Vitamin B₁₂-Mangel (unter 150 $\mu\gamma$ /ml) fest. POSTH, PRIBILLA und FAILLARD kamen nach umfangreichen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass nach totaler Magenentfernung die Intrinsicfactorproduktion vollkommen sistiert und keine Vitamin B₁₂-Aufnahme mehr erfolgt. Nach subtotaler Magenresektion ist die Resorption oft unzureichend. BOOTH und SPRAY konnten experimentell beweisen, dass die Co-Vitamin B₁₂-Ausscheidung bei gastrektomierten Ratten stark ansteigt. Der häufig grosse Zeitabstand zwischen Gastrektomie und Auftreten der funikulären Spinalerkrankung wird mit dem erheblichen Vitamin B₁₂-Vorrat, der normalerweise im Organismus gespeichert ist, erklärt.

3. Vergiftungen

Es wurden Fälle von funikulärer Spinalerkrankung vor allem im Zusammenhang mit Alkoholismus, Schwermetallvergiftungen und Schwangerschaftstoxikosen beschrieben.

a. Der Alkoholismus

Alkoholiker zeigen neben einer Polyneuritis alcoholica häufig auch die Symptome einer funikulären Spinalerkrankung. HEILBRONNER legte bereits 1898 50 Sektionsberichte über Rückenmarksbefunde bei Alkoholismus vor. BONHOEFFER fand bei 12 Fällen von Alkoholismus auffallende Degenerationen in den Hintersträngen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch SCHMAUS.

WILLS bemerkte ein gehäuftes Auftreten von funikulärer Spinalerkrankung bei schnapstrinkenden Frauen. Bei LEHOCZKY waren 30 % aller an funikulären Spinalerkrankungen leidenden Patienten chronische Alkoholiker und FURTADO wies bei 38 von 100 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung einen chronischen Alkoholabusus nach. Auch BODECHTEL und SCHRADER sowie BUMKE und FOERSTER messen dem Alkoholismus eine grosse Bedeutung für die Genese der funikulären Spinalerkrankung zu.

Nach NONNE ist der Alkohol der direkt das Rückenmark angreifende Schädling. KUNOS vertritt die Auffassung, dass körperlicher Verfall und Kachexie die Rückenmarksnoxe beim chronischen Alkoholiker liefern. In neuerer Zeit machen SLOTOPOLSKY, A.MAYER, HUGO, Lea PLAZA, S.RODRIGUES und viele amerikanische Autoren in erster Linie ein Vitamindefizit für die funikuläre Spinalerkrankung bei Alkoholismus verantwortlich. Ursachen des Vitaminmangels sind Appetitlosigkeit, Nahrungsverweigerung und einseitige Ernährung der Alkoholiker.

b. Die Schwermetalle

Hierbei ist unbedingt ein genauer pathologisch-histologischer Befund des Rückenmarkes erforderlich, da die neurologischen Symptome häufig durch eine direkte Wirkung der Gifte ausgelöst werden.

Eine funikuläre Spinalerkrankung bei Bleivergiftung wurde von CHASANOW und SOSSNOWIK beschrieben, sowie in 4 Fällen von HOLSTEIN. Während BREMER eine toxische Degeneration des Rückenmarkes auf der Grundlage einer Bleivergiftung einräumt, lehnt NAEGELI jeden Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und funikulärer Spinalerkrankung ab. Im Tierversuch konnte POPOFF mit Blei, Quecksilber und Arsen Rückenmarksveränderungen im Sinne einer Myelitis erzeugen.

c. Die Schwangerschaftstoxikose

Nach MASCHKE sind die Ursachen einer im Verlauf einer Schwangerschaftstoxikose aufgetretenen funikulären Spinalerkrankung sowohl ständiges Erbrechen mit verstärkter Achylie und Fehlen des Intrinsicfactors

als auch gesteigerte Anforderungen an den Nukleinsäureaufbau während der Schwangerschaft.

4. Endokrine Erkrankungen

Im Vordergrund der Betrachtungen stehen der Morbus ADDISON, der Diabetes mellitus sowie Erkrankungen der Schilddrüse.

a. Morbus ADDISON

KROLL sowie CHASANOW und SOSSNOWIK beschrieben je 1 Fall von funikulärer Spinalerkrankung zusammen mit M. Addison. GRINKER diagnostizierte eine funikuläre Spinalerkrankung bei gleichzeitiger Tuberkulose der Nebennieren. ABEGG fand bei einer Sektion auffällige Veränderungen in den Hintersträngen. Beide Nebennieren waren käsig tuberkulotisch. BABES und KALINDERO erhoben einen ähnlichen Befund. Sie sahen bei der Sektion viele Degenerationsherde in den Hinter-, Vorder- und Seitensträngen bei Verkäsung einer Nebenniere und Sklerosierung und Atrophie der anderen.

V. BOENHEIM konnte bei fast allen an M. Addison erkrankten Patienten eine Anazidität nachweisen. FEYRTER beobachtete in 1 Fall von M. Addison das völlige Fehlen der Belegzellen des mit der Intrinsicfactorbildung in Zusammenhang gebrachten Fundusgebietes, bei gleichzeitiger Umwandlung der Hauptzellen in mehr indifferente Zellen. Heute gilt als sicher, dass sowohl bei M. Addison als auch bei chronischer Thyreoiditis ein Antikörper auftritt, der mit den Belegzellen des Magens reagiert.

b. Der Diabetes mellitus

Über das Auftreten einer funikulären Spinalerkrankung bei Diabetes mellitus liegen zahlreiche klinische Beobachtungen sowie pathologisch-anatomisch gesicherte Fälle vor. So fand SANDMEYER bei einem 9-jährigen Kind, das an einem Coma diabeticum gestorben war, ausgedehnte Degenerationen im Goll'schen Strang. Nach einer Mitteilung von LEYDEN zeigten die Rückenmarksschnitte von 2 Diabetikern auffallende Degenerationen im Bereich der Hinterstränge. LEICHTENTRITT beschrieb einen funikulären Prozess bei Diabetes mit tabesartiger Degeneration der Hinterstränge. Analoge Feststellungen machten auch OTTONELLO, CZONICZER, GRIGGI und OHLSEN und schliesslich auch FETTOWICH. Letzterer führte die Entmarkungsvorgänge auf die beim Diabetiker auftretenden Störungen im Fettstoffwechsel zurück.

c. Die Erkrankungen der Schilddrüse

McBRIDE und CARMICHAEL behandelten mehrere Kranke mit funikulärer Spinalerkrankung. Die Patienten zeigten gleichzeitig die Symptome eines Myxödems. KÖNIG und SCHMIDHAUSER berichten über eine 38-jährige Patientin, die nach langdauernder Hypothyreose im Myxödemkomma ad exitum kam. Klinisch bot sich hauptsächlich ein Zustandsbild mit sensiblen und motorischen Störungen. Die Sektion ergab ausgedehnte, beiderseitige Pyramidenseitenstrangdegenerationen im Rückenmark.

Einen Fall von funikulärer Spinalerkrankung in Verbindung mit einem M. Basedow stellte SCHILLING fest. Die neurologischen Symptome bildeten sich nach fast totaler Strumektomie vollkommen zurück. Das gehäufte Auftreten einer Achylia gastrica zusammen mit einem M. Basedow ist bekannt. NASSET und GOLDSMITH konnten experimentell beweisen, dass bei Hunden die Produktion von Magensaft nach Menge und Azidität nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz stark eingeschränkt wird. Das Auftreten eines gegen die Belegzellen des Magens gerichteten Antikörpers wird ebenfalls diskutiert.

5. Infektionskrankheiten

Die Tuberkulose, die Malaria und die Lues werden am häufigsten im Zusammenhang mit der funikulären Spinalerkrankung genannt.

a. Die Tuberkulose

NONNE berichtet über 3 foudroyant verlaufende Miliartuberkulosen ohne Symptome seitens des Zentralnervensystems, jedoch mit charakteristischen histopathologischen Befunden desselben. Auch SIMON und SUMMA fanden bei Tuberkulose Myelodegenerationen im Sinne einer funikulären Spinalerkrankung. RUSSEL, BATTEN und COLLIER beschrieben mehrere Fälle von funikulärer Spinalerkrankung in Verbindung mit einer chronischen Tuberkulose, während nach ROTHFELD und THOENES die Tuberkulose so selten mit einer funikulären Spinalerkrankung zusammen trifft, dass man eine Beziehung zwischen beiden verneinen muss.

b. Die Malaria

Das gleichzeitige Auftreten einer funikulären Spinalerkrankung und einer Malaria wurde von DANA, MEYER, KROLL und AUSTREGESILLO beobachtet. OPPENHEIM behandelte 3 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung. In der Anamnese fand sich bei jedem eine Malaria. Auch HENNE-

FERG gibt einen Fall an, bei dem 11 Jahre nach durchgemachter Malaria eine funikuläre Spinalerkrankung zum Ausbruch kam. DÜRCK weist darauf hin, dass bei einer Malaria häufig als Defensreaktion auf Plasmodien Gliawucherungen im subcorticalen Mark, Balken, Kleinhirn und Rückenmark entstehen. Diese Malariagranulome wandeln sich später in sklerotische Herde um und täuschen dann eventuell ein MS-ähnliches Bild vor.

c. Die Lues

STAEMMLER fand bei 5 Patienten mit einer Lues Hinterstrangssymptome, Steigerung der Sehnenreflexe, Blasenstörungen sowie rheumaartige Schmerzen und Decubitus. Die Sektionsdiagnose lautete in allen 5 Fällen auf funikuläre Spinalerkrankung. HENNEBERG, NONNE, BICKEL, WOHLWILL und ROTHMANN kamen zu der Auffassung, dass die Lues in seltenen Fällen zu einer funikulären Spinalerkrankung führen kann und zwar entweder als prädispositionelles Moment oder durch die additive Wirkung von zwei Giften.

6. Karzinome

Bei allen mit Karzinom vergesellschafteten Rückenmarksprozessen hat man zwischen echter funikulärer Spinalerkrankung und Krebsmetastasen zu unterscheiden. Auffallend ist ein gehäuftes Zusammentreffen von Malignomen des Magendarmtraktes mit der funikulären Spinalerkrankung. So weisen FISCHER, KUNOS, HURST, NONNE, FAROY und DETRAY auf die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung bei Magenkarzinom hin, GRINKER und LOEPER berichten über das Auftreten einer funikulären Spinalerkrankung bei einem Colonkarzinom und ZELDOWITZ schliesslich bringt die Rückenmarkserkrankung in Zusammenhang mit einem Oesophaguskarzinom. BING diagnostizierte eine funikuläre Spinalerkrankung bei einem Bronchialkarzinom, MEYER und LUBARSCH bei einem Uteruskarzinom. Letzterer fand bei 19 Autopsien von Karzinomkranken (v. a. Magen mit Kachexie) 11 mal degenerative Veränderungen im Rückenmark.

THERAPIE

Ätiologie und Pathogenese der funikulären Spinalerkrankung sind richtungsweisend für die Therapie der Krankheit. Die Beseitigung des Vitamin B₁₂-Mangelzustandes steht im Vordergrund aller therapeutischen Bemühungen. Im wesentlichen stehen heute für eine wirksame Behandlung folgende Möglichkeiten zur Diskussion:

1. Die Lebertherapie

Diese wurde 1926 von MINOT und MURPHY zur Behandlung der perniziösen Anämie eingeführt. Man gab den Patienten Rohleber und konnte meist bald eine deutliche Besserung des Blutbildes feststellen. Die Erwartung, dass sich unter der Lebertherapie auch die neurologischen Symptome bessern würden, wurde zunächst nicht erfüllt. Bald aber stellte man fest, dass für die Behandlungsmisserfolge bei funikulärer Spinalerkrankung in erster Linie eine zu kurz gewählte Behandlungsdauer verantwortlich zu machen war. Darüberhinaus wurde noch in vielen Fällen zu spät mit der Therapie begonnen, d.h. in einem Stadium, in dem nicht nur die Markscheiden, sondern bereits auch die Achsenzyylinder geschädigt waren. Nach BODECHTEL kann sich ein therapeutischer Erfolg nur einstellen, solange die Achsenzyylinder unversehrt sind. Schliesslich erfolgte auch noch häufig eine Unterdosierung der Rohleber bzw. der Leberpräparate. So berichten ADAMS und TIMBURY über zwei Fälle von perniziöser Anämie, die in monatlichen Abständen mit dem gleichen Leberpräparat behandelt wurden. Bei beiden kam es zur Ausbildung einer funikulären Spinalerkrankung. Eine Untersuchung der verwendeten Leberpräparate ergab 0,09 bzw. 1,5 γ Vitamin B₁₂/ccm, während für eine erfolgreiche Therapie 40 γ Vitamin B₁₂/ccm erforderlich gewesen wären. Nach den Angaben vieler Autoren wird die Lebertherapie folgendermassen durchgeführt:

Rohlebergaben

Vor einer parenteralen Behandlung kann man einen Versuch mit Rohlebergaben machen, da viele Patienten angeben, die Rohleberbehandlung sei in Bezug auf die subjektiven Beschwerden wirksamer als eine Injektionsbehandlung. Es werden täglich 200 g Kalbsleber als Haschee gegeben.

Injektion von Leberpräparaten (Campolon, Hepracton oder Pernaemyl)

4 Wochen lang täglich 5 ccm Campolon intramuskulär, darauf
4 Wochen lang wöchentlich 2 mal 3-4 ccm Campolon intramuskulär,
darauf
mehrere Monate lang wöchentlich 1 mal 4-5 ccm Campolon intramus-
kulär, schliesslich

mehrere Jahre lang alle 2 Wochen eine Injektion. Daneben 500 g Roh-
leber wöchentlich oder Hepamult peroral.

UNGLEY berichtet über 44 Fälle, von denen 28 mit ungereinigten Leber-
präparaten und 16 mit hochgereinigten Leberpräparaten behandelt wur-
den. Es zeigte sich in allen Fällen eine Besserung der neurologischen
Erscheinungen, wobei 95 % der Erfolge in den ersten 6 Monaten der Be-
handlung zu verzeichnen waren. NADIG gibt eine Übersicht über 191 Fäl-
le von perniziöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung. Durch eine
Lebertherapie wurden die neurologischen Symptome einschliesslich der
Blasen- und Mastdarmstörungen gut beeinflusst.

2. Die Vitamin B₁₂-Therapie

Die meisten Autoren (vor allem HALL, KRUSEN, WOLTMANN, STONE, SPIES, HAUSER und LOPEZ) sind heute der Auffassung, dass für die
Therapie der funikulären Spinalerkrankung das Vitamin B₁₂ ebenso wirk-
sam ist wie die Leberpräparate. KLEINSORGE, KLUMBIES und andere
stellen das Vitamin B₁₂ sogar als das erfolgreichste Mittel bei der Be-
handlung der funikulären Spinalerkrankung heraus und weisen darauf hin,
dass viele unter einer Lebertherapie bestehengebliebenen Symptome
durch eine Vitamin B₁₂-Behandlung noch gebessert werden konnten. We-
gen der relativ kurzen Zeit der Vitamin B₁₂-Anwendung fehlen heute
noch exakte Vergleichszahlen zu den Erfolgen mit der Lebertherapie.
Sicher ist, dass auch das Vitamin B₁₂ auf irreversible anatomische Ver-
änderungen keinen Einfluss mehr nehmen kann.

Der therapeutische Effekt ist auch hier an eine energische und fortge-
setzte Behandlung gebunden. Am günstigsten hat sich die parenterale
Gabe von Vitamin B₁₂-Präparaten (Dociton) erwiesen. Überdosierungs-
erscheinungen sind dabei bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Die für
eine Behandlung verwendeten Dosen schwanken bei den einzelnen Auto-
ren sehr. Allgemein wird in den ersten Wochen täglich eine Injektion
verabfolgt mit 15-1000 γ Vitamin B₁₂. Später gibt man dann 2-3 Injek-
tionen pro Woche und schliesslich geht man auf eine Dauerbehandlung
mit 1 oder 2 Injektionen pro Monat über.

ROMEO beschreibt einen Fall von funikulärer Spinalerkrankung bei per-

niziöser Anämie. Unter Behandlung mit Leber besserte sich nur das Blutbild. Die neurologischen Erscheinungen gingen erst unter einer Therapie mit Vitamin B₁₂ zurück. MASCHKE berichtet über einen Fall von funikulärer Spinalerkrankung im Verlauf einer Schwangerschaftstoxikose. Nach 6-wöchiger Behandlung mit Vitamin B₁₂ trat eine deutliche Besserung der neurologischen Symptome ein. D'AGATA berichtet ebenfalls über die erfolgreiche Therapie einer funikulären Spinalerkrankung mit Vitamin B₁₂. Er gab 15 γ pro Tag 1 Woche lang, dann 15 γ jeden 2. Tag 10 Tage lang. Schliesslich 2 mal wöchentlich 15 γ. Nach 1 1/2 Monaten waren die neurologischen Erscheinungen verschwunden. RIEDERER konnte eine funikuläre Spinalerkrankung zusammen mit einer perniziösen Anämie und einer Psychose unter einer hochdosierten und langdauernden Vitamin B₁₂-Therapie zur Ausheilung bringen. Ähnliche Erfolge erzielten auch WILD und BLEY, NICOL sowie MEYER, SAWITZKY, RITZ und KRIM.

3. Die Folsäuretherapie

Die alleinige Anwendung von Folsäure bei perniziöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung, wird heute im allgemeinen als Kunstfehler betrachtet (VILTER, SPIES, BETHELL, STURGIS, ROSS, PETRIDES, JEQUIER u. a.).

Folsäure beeinflusst die anämischen Erscheinungen der Biermer'schen Erkrankung günstig, verstärkt jedoch die neurologischen Symptome oder begünstigt ihre Entstehung.

JEQUIER und HEMMELER berichten über 5 Fälle von perniziöser Anämie, die mit Leberpräparaten erfolgreich behandelt wurden. Nach Umstellung auf Folsäure stellten sich neurologische Ausfallserscheinungen ein.

ISRAELS und WILKINSON behandelten 20 Kranke 3 Jahre lang mit Folsäure. Bei 4 Patienten zeigten sich nach 9 Monaten leichte neurologische Störungen. Bei 9 Patienten kam es während des 1. und 2. Jahres zu funikulären Erscheinungen. Bei 3 Patienten verschlechterten sich die bereits bestehenden Symptome, während die restlichen 4 Patienten die Folsäure über einen Zeitraum von 3 Jahren gut vertrugen.

4. Sonstige Therapiemöglichkeiten

Neben einer Behandlung der funikulären Spinalerkrankung mit Leberpräparaten und Vitamin B₁₂ empfehlen viele Autoren (vor allem BETHELL,

STURGIS und MORIEZ) noch die Verabreichung von Magenschleimhautpräparaten. BREMER stellt die körperliche Ruhe in den Vordergrund der Behandlung der funikulären Spinalerkrankung. Er empfiehlt eine mehrwöchige Bettruhe am Anfang, später massvolle körperliche Übungen und mehrmals täglich kleine Spaziergänge.

HALL, KRUSEN und WOLTMAN geben folgende Übungsbehandlung an: Zuerst langsame rhythmische Bewegungen mit einem und dann mit beiden Beinen im Liegen. Später Zielübungen und komplexe Bewegungsabläufe. Schliesslich Sitz- und Gehübungen.

Nicht durchgesetzt haben sich folgende Behandlungsmethoden:

Eisengaben in Form der BLAUDSchen Pillen oder des Ferrum reductionum

Lebertran

Vitamin A

Strychnin

Arsen

Natrium glycerophosphoricum

Fieberkuren

Hirndiät nach UNGLEY (tägl. 480 g geriebenes Ochsenhirnpüree mit Orangensaft)

Kombination von Leber mit Vitamin B₁

VERLAUF UND PROGNOSE

Zu Beginn der Erkrankung klagen die Patienten in erster Linie über eine allgemeine Schwäche, auffallende Ermüdbarkeit und Missempfindungen. Häufig treten diese Symptome so allmählich auf, dass sie zunächst kaum beachtet werden und nicht selten auch vom Arzt lediglich als Folgen der vielfach gleichzeitig bestehenden Blutarmut gedeutet werden. Erst bei einer plötzlichen Verschlechterung, vor allem beim Auftreten schwerer Gehstörungen werden die Patienten beunruhigt. Die neurologischen Erscheinungen sind bei der funikulären Spinalerkrankung äusserst vielfältig. Bisweilen stehen spastische Symptome ganz im Vordergrund und lassen an eine spastische Spinalparalyse denken. Dann wieder wird das Krankheitsbild von Beugekontrakturen, gürtelförmig begrenzten Sensibilitätsstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen und Decubitus beherrscht und erinnert an einen Querschnittsprozess oder an einen Tumor. Auch tabesähnliche Bilder mit Hypotonie, Lageempfindungsstörungen, schwerer Ataxie und Blasenstörungen sind nicht selten. Schliesslich können die Rückenmarkssymptome auch ganz verborgen bleiben oder nur schwach in Erscheinung treten, etwa in Form einer Störung des Vi-

brationsgeföhles oder einer leichten Hypotonie. Nach BREMER und HAMMERSCHLAG kommt es im Endstadium der Erkrankung häufig ganz plötzlich zu völlig schlaffen Paresen mit deutlichen Pyramidenbahnzeichen.

Die Prognose der funikulären Spinalerkrankung war vor der Entdeckung der Leber- und Vitamintherapie absolut infaust. Die Krankheitsdauer betrug vom Beginn bis zum Tode mehrere Monate bis zu einem Jahr, ganz selten mehrere Jahre. Heute ist die funikuläre Spinalerkrankung durchaus zu beherrschen. Es hat sich gezeigt, dass nicht nur die hämatopoetischen Störungen behoben werden können, sondern dass bei langdauernder Therapie auch die funikulären Symptome eine Besserung erfahren.

Quoad sanationem ist das Verhalten der Achsenzyylinder massgebend. Sind sie noch nicht geschädigt, so ist eine weitgehende Restitution zu erwarten. Bei den im Verlauf anderer Krankheiten auftretenden funikulären Rückenmarksprozessen ist die Prognose im wesentlichen von dem Verlauf der Grundkrankheit abhängig.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

84 Fälle von funikulärer Spinalerkrankung, die innerhalb eines Zeitraumes von 25 Jahren an der Universitätsnervenklinik München beobachtet wurden, wurden unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

Alter und Geschlecht

Familienanamnese

Eigene Anamnese

Symptomatologie und Begleitkrankheiten

1. Anamnestische Angaben der Patienten

2. Befunde

3. Begleitkrankheiten

4. Abhängigkeit der Symptome und Begleitkrankheiten von Geschlecht und Alter

5. Vergleich zwischen der Häufigkeit der Symptome bei funikulärer Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie und bei funikulärer Spinalerkrankung ausserhalb der perniziösen Anämie.

Einweisungsdiagnosen

Therapie

Prognose

Letalität und Obduktionsergebnisse.

ALTER UND GESCHLECHT

Die meisten Patienten erkrankten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr an der funikulären Spinalerkrankung. Bezüglich des Geschlechtes trat die Krankheit bei Männern und Frauen etwa gleich häufig in Erscheinung. Der jüngste Patient war 24, der älteste 73 Jahre alt. Einen genaueren Überblick soll Tabelle 1 vermitteln.

TABELLE 1
Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter	Anzahl der Patienten		
	männlich	weiblich	zusammen
20-29 Jahre	1	1	2
30-39 Jahre	5	5	10
40-49 Jahre	12	12	24
50-59 Jahre	19	13	32
60 und mehr Jahre	9	7	16
Insgesamt	46	38	84

FAMILIENANAMNESE

Über Krankheiten in der Familie machten insgesamt 40 der beobachteten Patienten irgendwelche Angaben.

Dabei fiel auf, dass es sich in gut der Hälfte dieser Fälle um Erkrankungen des Magendarmtraktes handelte, vor allem um Malignome, Magenresektionen und Magengeschwüre. In einigen Fällen traten dieselben intestinalen Beschwerden bei mehreren Familienmitgliedern auf.

Häufig wurden auch die Tuberkulose und die verschiedenen Krebsleiden als in der Familie aufgetretene Krankheiten angeführt.

Über eine Blutarmut der Mutter berichteten 4 Patienten. Neurologische und psychische Störungen kamen in der Familienanamnese unter den Bezeichnungen Nervenschwäche, Nervenlähmung, Kopfgeschwulst, Schlafgrippe und Hysterie insgesamt 8 mal zum Ausdruck.

2 Patienten berichteten über Zuckerkrankheit in der Familie und je einer über eine Basedow'sche Erkrankung beim Bruder und über Alkoholismus beim Vater.

EIGENE ANAMNESE

Tabelle 2 soll zeigen, welche Krankheiten in der Anamnese der an funikulärer Spinalerkrankung leidenden Patienten eine Rolle spielten. (Tabelle 2 siehe Seite 36).

Die Tabelle zeigt, dass in der Anamnese der beobachteten Patienten vor allem Erkrankungen der Verdauungsorgane, Vergiftungen und Infektionskrankheiten in Erscheinung traten, und zwar in den meisten Fällen mehr als 10 Jahre vor dem Ausbruch der neurologischen Erkrankung. Den angegebenen Krankheiten folgten etwa gleich häufig eine funikuläre Spinalerkrankung mit und ohne perniziöser Anämie.

TABELLE 2

Angaben über durchgemachte Krankheiten

Art der Krankheit	Zahl der Fälle	Zeit zwischen Krankheit und Beginn der funikulären Spinalerkrankung in Jahren
Ulcus ventriculi	4	2, 5, 14, 19
Gastritis	3	13, 16, 27
Alkoholismus	2	12, 15
Bleivergiftung	2	2, 6
Jodvergiftung	2	9, 21
Strahleneinwirkung	2	9, 14
Fleischvergiftung	1	5
Salvarsankuren	1	20
Nierenentzündung	6	6, 7, 10, 12, 23, 31
Gelenkrheuma	5	7, 13, 23, 28, 29
Typhus	3	15, 28, 29
Furunkulose	2	5, 8
Tuberkulose	2	23, 24
Ruhr	2	3, 15
Lues	1	19
Gnorrhoe	1	32
Malaria	1	13
Pocken	1	30

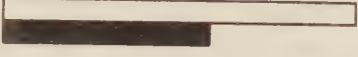
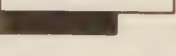
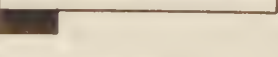
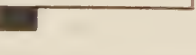
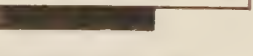
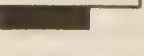
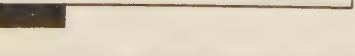
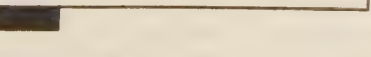
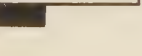
SYMPTOMATOLOGIE UND BEGLEITKRANKHEITEN

1. Anamnestische Angaben der Patienten

Im folgenden wird über die Phänomenologie der funikulären Spinalerkrankung berichtet, so wie sie sich aus den Anamnesen der 84 von uns beobachteten Patienten ergab. Tabelle 3 gibt Auskunft über Häufigkeit (in %) und zeitliches Auftreten (durchschnittliche Zeit zwischen Auftreten und Diagnosestellung in Jahren) der neurologischen Symptome, der anämischen Symptome und der Beschwerden seitens des Verdauungstraktes.

TABELLE 3

Häufigkeit und zeitliches Auftreten der subjektiven Beschwerden

Motorische Schwäche und Gangstörungen		2,27 J 92 %
Parästhesien		1,75 J 85 %
Blasen-Mastdarm- störungen		0,95 J 44 %
Schmerzen		3,18 J 37 %
Potenzstörungen		3,20 J 4 %
Mattigkeit		4,05 J 24 %
Schwindel		4,15 J 22 %
Sehstörungen		1,53 J 21 %
Kopfschmerzen		2,50 J 10 %
Ohrensausen		1,75 J 7 %
Zungenbrennen		2,28 J 28 %
Inappetenz		1,30 J 17 %
Oberbauchbeschwerden		3,24 J 13 %
Erbrechen		3,40 J 12 %
Durchfälle		1,35 J 10 %

Hinsichtlich der Häufigkeit stehen in der Gruppe der subjektiven neurologischen Erscheinungen motorische Schwäche, Gangstörungen und Parästhesien an erster Stelle, in der Gruppe der anämischen Symptome treten vor allem Mattigkeit und Schwindel in den Vordergrund. In der Gruppe der intestinalen Beschwerden stehen Zungenbrennen und Inappetenz an der Spitze.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens der einzelnen Symptome ergibt sich aus der obigen Zusammenstellung, dass bei den von uns untersuchten Fällen ganz zu Beginn meist allgemeine Mattigkeit, Schwindel, Erbrechen und unklare Oberbauchbeschwerden (Druck- und Völlegefühl) sowie Schmerzen im Bereich der Extremitäten und des Rückens auftraten denen dann im weiteren Verlauf Zungenbrennen, motorische Schwäche, Gangstörungen und Parästhesien folgten.

Die so häufig gemachten Angaben über motorische Schwäche und Gangstörungen bezogen sich in erster Linie auf eine zunehmende Schwäche und Unsicherheit der Beine. So klagten 68 der beobachteten Patienten über Kraftlosigkeit der Beine, Einknicken der Knie (Gummiknie), Schwere (als hinge Blei daran) und Wegggleiten der Füße. 13 dieser Patienten waren bereits gehunfähig. Über eine zunehmende Unsicherheit der Hände berichteten 9, über eine Schwäche der Arme 8 Patienten. Die Kranken gaben an, dass ihre Hände immer ungeschickter würden, dass ihnen der Bleistift beim Schreiben davonlaufe und dass sie keinerlei feine Arbeiten mehr verrichten könnten.

Fast ebenso häufig wie über Schwäche und Unsicherheit der Extremitäten klagten die Patienten über gewisse Missempfindungen, die so gut wie immer an den Extremitätenenden ihren Ausgang nahmen und sich dann allmählich proximalwärts ausbreiteten. Im wesentlichen handelte es sich bei den Parästhesien um ein Pelzigkeitsgefühl (49 Fälle), um Kribbeln (26 Fälle), Brennen (12 Fälle) und um ein Gefühl des Absterbens der Extremitäten (10 Fälle). Charakteristisch waren Angaben wie: "Gehen auf einem dicken Teppich oder auf Wolken, Stehen auf Glasscherben oder Platzen der Adern in den Beinen". Das Brennen war in 8 von den 12 Fällen auf die Fusssohlen beschränkt. Teilweise wurde es als so heftig empfunden, dass die Patienten Vergleiche mit glühenden Kohlen und glühendem Eisen gebrauchten. Über ein Gürtelgefühl äusserten sich 9 Patienten, 6 davon sprachen von einer Einschnürung des Leibes, die übrigen 3 empfanden die Einschnürung im Bereich der Oberschenkel, der Oberarme und der Knie. Über Spannungsgefühl, Ameisenlaufen und Elektrisierungsgefühl wurde nur in wenigen Fällen geklagt.

Bei den Blasen-Mastdarstörungen wurde am häufigsten (in 11 Fällen) eine Urinretention beobachtet. Die Patienten klagten dabei vor allem über erschwertes Wasserlassen. Nur in einem der Fälle war die Störung so stark ausgeprägt, dass ein Dauerkatheter angelegt werden musste. Nach 4-wöchiger Behandlung mit hohen Dosen Vitamin B₁₂ und Leberpräparaten konnte der Patient wieder normal Wasserlassen. Über eine Urininkontinenz (plötzlicher Urinabgang und Einnässen) berich-

teten 6 Patienten, über eine gleichzeitig mit den neurologischen Störungen aufgetretene Obstipation 3 und über unwillkürlich abgehenden Stuhl 1 Patient.

31 Patienten klagten über Schmerzen. In 14 Fällen waren diese im Bereich der Waden lokalisiert, in 12 Fällen im Bereich der Wirbelsäule und in 5 Fällen handelte es sich um Gelenkschmerzen. Der Schmerzcharakter wurde von den einzelnen Kranken als ziehend, brennend und einschiessend beschrieben.

3 Patienten machten Angaben über eine Störung der Potenz. 2 von ihnen berichteten von einer Abschwächung der Geschlechtskraft, der dritte von einer Erektionsunfähigkeit.

Über ein Schwindelgefühl äusserten sich in der Anamnese 18 Patienten. Bei 10 von ihnen bestand eine Anämie mit Hämoglobinwerten um 9 g%. Bei allen wurden erhebliche Störungen der Tiefensensibilität und Koordination festgestellt.

Über Sehstörungen berichteten 18 Patienten. Sie gaben an, dass sie plötzlich Schleier, Russflecken, tanzende Kreise und Blitze vor ihren Augen gesehen hätten. Bei 11 dieser Kranken wurde in der Klinik eine perniziöse Anämie diagnostiziert, bei 5 eine sekundäre Anämie und nur in 2 Fällen lag ein normales Blutbild vor.

Von den intestinalen Symptomen wurde am häufigsten über Zungenbrennen geklagt, wobei das Brennen in erster Linie in die Zungenspitze lokalisiert wurde.

Die Angaben über Appetitlosigkeit beinhalteten meist einen Widerwillen gegen sämtliche Speisen. 5 Patienten brachten ihre besondere Abneigung gegenüber Fleisch- und Wurstwaren zum Ausdruck.

Bei den geklagten Oberbauchbeschwerden handelte es sich um Druck- und Völlegefühl im Oberbauch. Nach der Nahrungsaufnahme trat dieses Symptome besonders deutlich hervor.

2. Befunde

Die von den von uns untersuchten Patienten erhobenen Befunde lassen sich in drei Gruppen einteilen, nämlich in neurologische Befunde, hämatologische Befunde und Befunde an den Verdauungsorganen.

Zunächst wird in Tabelle 4 eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen objektiven neurologischen Symptome unserer Kranken gegeben.

TABELLE 4

Häufigkeit der objektiven neurologischen Symptome

Störung der	Untersuchte Fälle	Häufigkeit in %
Reflextätigkeit	84	95 %
Tiefensensibilität und Koordination	84	93 %
Motilität	84	83 %
Oberflächen-sensibilität	84	70 %
Hirnnerven	84	44 %
Liquorzusammensetzung	68	38 %
Psyche	84	14 %

Im einzelnen ergab sich folgendes:

Störungen der Reflextätigkeit zeigten sich fast in jedem Fall, vor allem Veränderungen des Patellarsehnenreflexes und des Achillessehnenreflexes. Die Armreflexe hingegen waren nur bei 40 % der Patienten betroffen, und zwar waren sie bei 15 % der Kranken gesteigert, bei 19 % abgeschwächt und bei 6 % vollkommen negativ. Der PSR war insgesamt in 75 % der Fälle verändert, dabei in 21 % der Fälle gesteigert, in 25 % der Fälle abgeschwächt und in 24 % der Fälle negativ. In 5 % der Fälle konnte ein erschöpfbarer Patellarklonus nachgewiesen werden, wobei die übrigen Reflexe gesteigert waren und die Pyramidenzeichen positiv ausfielen. Der ASR fiel bei 85 % der Patienten pathologisch aus. Er war bei 8 % gesteigert, bei 11 % abgeschwächt und bei 55 % negativ. Bei gleichzeitiger Steigerung der übrigen Reflexe und positiven Pyramidenzeichen fand sich ausserdem bei 11 % der Kranken ein erschöpfbarer Fussklonus. Der Bauchhautreflex war in 26 % der Fälle negativ. Bei 36 % der Patienten wurden Pyramidenzeichen festgestellt, davon in 17 % der Fälle ein beidseitiger Babinski'scher Reflex, in 13 % ein einseitiger Babinski'scher Reflex und in 6 % ein Rossolimo'scher oder Trömner'scher Reflex. Ein suspekter Babinski'scher Reflex wurde in 11 % der Fälle gefunden.

Interessant war das gleichzeitige Auftreten von Hypotonus der Muskulatur, Areflexie und Pyramidenzeichen (CROUZON-Syndrom) in 18 % der Fälle sowie ein Nebeneinander von Areflexie und Hyperreflexie in 5 % der Fälle.

Bei 93 % der Patienten ergab die klinische Untersuchung eine Störung von Tiefensensibilität und Koordination. Am hervorstechendsten waren dabei der ataktische Gang in 57 % der Fälle sowie die unsichere Ausführung des Finger-Nasen-Versuches in 50 % und des Knie-Hacken-Versuches in 53 % der Fälle. Der Romberg'sche Versuch fiel bei 38 % der Patienten positiv aus. Eine Aufhebung des Vibrationsempfindens fiel in 27 %, eine Veränderung des Lagegefühls in 26 % der Fälle auf. 18 % der Kranken führten den Blind- und Seiltänzerengang mit grosser Unsicherheit aus.

Die objektive Überprüfung der Motilität ergab in 83 % der Fälle eine Störung. Während ein Hypertonus der Muskulatur nur in 11 % der Fälle diagnostiziert wurde, zeigte sich ein Hypotonus der Muskulatur bei 61 % der Patienten. Ausserdem wurden festgestellt eine Herabsetzung der groben Kraft in 35 %, schlaffe Paraparese der Beine in 13 %, spastische Paraparese der Beine in 5 % und eine Atrophie der kleinen Handmuskeln in ebenfalls 5 % der Fälle.

Die Oberflächensensibilität war bei 70 % der Patienten gestört. Es handelte sich bei 50 % der Patienten um eine Hypästhesie, bei 15 % um eine Hypalgesie und Thermanästhesie und bei 5 % um eine Hyperästhesie und Hyperalgesie.

Bei 44 % unserer Kranken wurden auch Befunde an den Hirnnerven erhoben. So zeigten sich ein horizontaler Nystagmus in 15 %, eine abgeschwächte oder negative Pupillenreaktion in 8 %, Anisokorie, Abblassung der Papille und Innenohrschwerhörigkeit in jeweils 7 % und Zungenzittern, skandierende Sprache sowie herabgesetztes Geruchs- und Geschmacksvermögen in jeweils 2-3 % der Fälle.

Von 18 Patienten, die über Sehstörungen klagten, und die augenfachärztlich untersucht wurden, fanden sich bei 6 objektive Veränderungen, und zwar temporale Papillenabblassung in 2 Fällen und Gesichtsfeldausfall, strahlige Netzhautblutungen in Papillennähe, degenerative Fundusveränderungen in der Macula und Sehnervenatrophie in je 1 Fall. Bei einer bei 6 Patienten durchgeführten fachärztlichen Untersuchung der Ohren zeigte sich in 4 Fällen eine Innenohrschwerhörigkeit und in 1 Fall eine Schädigung des N. vestibularis.

Der Liquor wurde bei 68 Patienten untersucht. Er war in 38 % dieser Fälle pathologisch. Es zeigten sich gleichzeitige Erhöhung des Gesamteiweisses (1,5-3,2 KAFKA-E.), Erhöhung der Albumine (1,2-2,3 KAFKA-E.) und Linkszacke in der Normomastixkurve (IV-VIII) in 13 %, Erhöhung des Gesamteiweisses und der Albumine bei normaler Normomastixreaktion in 10 %, Erhöhung des Eiweissquotienten (0,33-0,77) in 9 % und Pleozytose (21/3-32/3) in 4 % der Fälle. Eine Elektrophorese des Liquors wurde fünfmal durchgeführt. Dabei wurde bei 3 Patienten eine Erhöhung der β -Globuline (24,2-26,8) festgestellt, bei 1 Patienten waren die α_1 -Fraktion (10,1) und die γ -Fraktion (14,8) der Globuline erhöht.

Zu psychischen Veränderungen kam es bei 14 % der Erkrankten. Beobachtet wurden eine Depression in 3 Fällen, ein somnolenter Zu-

stand in 2 Fällen, ein deliranter Zustand in 2 Fällen, ein depressiver Zustand bei gleichzeitig bestehenden Wahnvorstellungen in 2 Fällen sowie auffallende Stimmungs labilität, Demenz und Wahnvorstellungen in je 1 Fall. Bei 10 der 12 beobachteten Patienten traten die psychischen Störungen kurze Zeit vor oder unmittelbar nach ihrer Einweisung in die Klinik in Erscheinung. Lediglich bei einem Patienten bestand bereits seit 3 Jahren ein depressiver Zustand. Bei einem weiteren Patienten war bereits 4 Jahre vor seiner Klinikeinweisung eine Psychose im Zusammenhang mit einer perniziösen Anämie diagnostiziert worden. Sowohl die Psychose als auch die Anämie bildeten sich damals unter einer Behandlung mit Leberpräparaten rasch zurück, traten jedoch 4 Jahre später (wahrscheinlich mangels ungenügender Dauerbehandlung) zusammen mit einer funikulären Spinalerkrankung erneut auf. Jetzt sprach nur mehr das Blutbild auf eine Behandlung an. Die psychischen Störungen verstärkten sich zusehends, nach ca. 6-wöchiger Behandlung kam der Patient ad exitum. Die Sektionsdiagnose lautete auf funikuläre Spinalerkrankung und degenerative Hirnveränderungen bei perniziöser Anämie. Bei 5 weiteren Patienten waren die psychischen Veränderungen ebenfalls irreversibel, während sie sich in 5 Fällen im Laufe der Behandlung vollkommen zurückbildeten. In 1 Fall kam der Patient während der Behandlung durch Suicid ad exitum. Eine perniziöse Anämie wurde bei 8 der 12 psychisch veränderten Patienten festgestellt, wobei sich der ungefähre Beginn der Blutkrankheit nur in dem bereits erwähnten Fall ermitteln liess. Ausser diesen schwereren psychischen Veränderungen zeigten sich noch bei 10 Patienten Symptome wie Rückgang der Merkfähigkeit, gedrückte Stimmung und Angstzustände.

Hämatologische Befunde

Weitere für die Diagnose der funikulären Spinalerkrankung wichtige Befunde ergaben sich bei der Untersuchung des Blutes. Tabelle 5 gibt Auskunft über Art, Häufigkeit, Schwere und Diagnose der bei den Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung festgestellten Blutkrankheiten.

TABELLE 5

Art, Schwere, Häufigkeit und Diagnose der bei Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung festgestellten Blutkrankheiten

Art der Blutkrankheit	Schwere Hb (g%) Ery Durchschnitt	Zahl der Fälle	Diagnose aus		
			Periph. Blutb.	Sternal- punktat	Periph. + St. P.
Perniziöse Anämie	10,7 2,76	38 (45 %)	21	5	12
Normochrome und hypochrome Anämie	10,9 3,53	20 (24 %)	20	-	-
Polycythämie	23,2 7,86	1	1	-	-

Von den Blutkrankheiten wurde im Zusammenhang mit einer unikuaren Spinalerkrankung am häufigsten eine perniziöse Anämie diagnostiziert. In den meisten Fällen wurde die Diagnose aus dem peripheren Blutbild gestellt, nur in 5 Fällen war allein das Sternalpunktat ausschlaggebend. Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration betrug bei den von uns beobachteten Perniciosakranken 10,7 g% (67 %), bei einem niedrigsten Wert von 5,75 g% (36 %) und einem höchsten Wert von 15,0 g% (94 %). Die Erythrozytenzahl schwankte um 2,76 Millionen, bei einem niedrigsten Wert von 1,36 und einem höchsten Wert von 3,87 Millionen. Bei den 20 Kranken mit einer normochromen oder hypochromen Anämie lagen hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration ähnliche Verhältnisse vor, die Erythrocytenzahl war jedoch in dieser Gruppe im Durchschnitt erheblich höher. In 85 % der Fälle wurde die Blutkrankheit erst festgestellt, nachdem der Patient wegen der neurologischen Symptome in die Klinik eingewiesen war. Nur 6 Patienten war die Diagnose perniziöse Anämie bereits bekannt, und zwar in 3 Fällen seit etwa 1 Jahr, in 2 Fällen seit etwa 3 Jahren und in 1 Fall seit 8 Jahren. 3 weitere Patienten gaben an, sie litten seit ihrer Kindheit an Blutarmut. Bei 1 Patienten wurde nach seiner Aufnahme in die Klinik eine Polycythämie festgestellt.

Befunde an den Verdauungsorganen

Auch hier soll zunächst wieder durch Tabelle 6 ein Überblick gegeben werden.

TABELLE 6

Art und Häufigkeit der Befunde an den Verdauungsorganen

Art d. Befundes	Untersuchte Fälle	Häufigkeit in %
Verminderte Resorption von Vit. B ₁₂ Schilling-t.	9	100 %
Magensäuredefizit	53	87 %
Zungenveränderungen	84	34 %
Röntgenbefund	14	29 %
Leberschaden	11	27 %

Der Schillingtest wurde bei 9 Patienten durchgeführt. In allen Fällen war die Radio-Vitamin B₁₂-Ausscheidung im Urin stark herabgesetzt. Die Werte schwankten zwischen 0,2 und 6,4 %, während normalerweise

se die Ausscheidungsmenge innerhalb 24 Stunden 10-30 % betragen sollte. 6 dieser Patienten zeigten keinerlei Anzeichen einer perniziösen Anämie.

Der Magensaft wurde bei 53 Patienten untersucht. Dabei ergab sich in 46 Fällen (= 87 %) ein Säuredefizit und zwar bei 30 Untersuchungen eine histaminrefraktäre Anazidität, bei 11 eine Anazidität und bei 5 eine Subazidität.

Bei 34 % der Kranken konnten Veränderungen an der Zunge im Sinne einer Hunter'schen Glossitis (glatte Oberfläche und starke Rötung) festgestellt werden.

Röntgenologische Untersuchungen in Form einer Magenbreipassage wurden bei 14 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich in je 1 Fall eine Hyperperistaltik des Magens und narbige Veränderungen am Duodenum. In 2 weiteren Fällen wurde eine Gastritis diagnostiziert.

Mittels verschiedener Leberteste (Weltmann, Thymol, Cadmium) und der Serumelektrophorese wurde bei 3 von 11 untersuchten Patienten ein Leberschaden diagnostiziert. Es ergaben sich bei der Elektrophorese vor allem eine erhöhte α_2 -Fraktion (Werte um 12) und eine erhöhte γ -Fraktion (Werte zwischen 21,2 und 29,8).

Erwähnt sei auch noch, dass bei 23 unserer Patienten der Ernährungszustand erheblich herabgesetzt war.

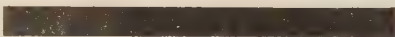
3. Begleitkrankheiten

Am häufigsten wurden bei den von uns beobachteten Patienten mit einer funikulären Spinalerkrankung Veränderungen der Verdauungsorgane und Blutkrankheiten diagnostiziert. Vergiftungen, Malignome, endokrine Erkrankungen und Infektionskrankheiten spielten daneben eine untergeordnete Rolle. Einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen Begleitkrankheiten gibt Tabelle 7 (siehe S. 45).

Über Veränderungen an den Verdauungsorganen wurde bereits bei der Darstellung der anamnestischen Angaben und der Befunde berichtet. An dieser Stelle sei nur mehr auf die verhältnismässig hohe Zahl von magenresezierten Patienten in unserem Krankengut hingewiesen. 12 unserer Patienten (9 Männer und 3 Frauen) hatten eine subtotale Magenresektion nach Billroth I oder II hinter sich. In den meisten Fällen lag die Operation bereits mehr als 10 Jahre zurück, bei einigen Patienten sogar mehr als 30 Jahre, in keinem Fall aber weniger als 2 Jahre. Bei 2 dieser Kranken konnte neben den neurologischen Symptomen eine perniziöse Anämie nachgewiesen werden, bei 4 weiteren lag eine normochrome oder hypochrome Anämie vor, während sich bei den übrigen 6 ein normales Blutbild zeigte. Einer der magenresezierten Patienten hatte sich seit der 16 Jahre zurückliegenden Operation von einer

TABELLE 7

Häufigkeit verschiedener Begleitkrankheiten

Störungen der Verdauungsorgane		85 %
Blutkrankheiten		70 %
endokrine Erkrankungen		7 %
Infektionskrankheiten		7 %
Vergiftungen		5 %
Malignome		1 %

einseitigen Breikost ernährt. Eine ebenfalls sehr einseitige Diät führte auch eine Patientin durch, nachdem bei ihr ein *Ulcus ventriculi* diagnostiziert worden war. Nach 2 Jahren geriet sie schliesslich in einen ausgeprägten avitaminotischen Zustand mit hochgradigem PLUMMER-VINSON-Syndrom und neurologischen Symptomen im Sinne einer funikulären Spinalerkrankung.

Über Blutkrankheiten im Zusammenhang mit der funikulären Spinalerkrankung wurde schon im Kapitel Befunde berichtet.

Bei den endokrinen Erkrankungen handelte es sich in 4 Fällen um Erkrankungen der Schilddrüse, wobei bei 2 Patienten eine mittelgrosse Struma, in 1 Fall eine Hyperthyreose (Grundumsatz um 30 % erhöht) und in einem weiteren Fall eine Thyreotoxikose vorlag. In allen diesen Fällen liess sich gleichzeitig eine histaminrefraktäre Anazidität nachweisen.

2 Patienten litten an einem Diabetes, der sich in dem einen Fall durch eine entsprechende Diät beherrschen liess, während die andere Patientin zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels 15-20 E Insulin/die benötigte.

An Infektionskrankheiten wurden gleichzeitig mit dem Auftreten der funikulären Spinalerkrankung bei je 1 Patienten Fieberschübe, Cystopyelitis und Pyelonephritis festgestellt. Etwa 1 Jahr vor dem Ausbruch der neurologischen Symptome machte ein Patient eine Nierentuberkulose durch, ein anderer erkrankte an Gelenkrheuma und ein weiterer an einer schweren Furunkulose. Ein Patient litt seit mehr als 30 Jahren an einer rezidivierenden Osteomyelitis.

Eine Einwirkung von Giften unmittelbar vor oder gleichzeitig mit dem Auftreten der funikulären Spinalerkrankung konnte in 4 Fällen beobachtet werden.

Eine Patientin erhielt seit 8 Jahren täglich 1,5 ccm Cliradon i.m. Ein Patient berichtete, dass er seit etwa 1 Jahr täglich grössere Dosen

Schmerztabletten zu sich nehmen und ausserdem bis zu 3 SEE pro Tag erhalten.

In einem anderen Fall hatte der Patient mehrere Jahre lang viel mit E 605 gearbeitet. Schliesslich gab noch eine Patientin an, bei ihr seien unmittelbar vor dem Auftreten der neurologischen Symptome Radiumeinlagen gemacht worden.

Eine bösartige Geschwulst wurde nur bei einem von den 84 untersuchten Patienten festgestellt. Es handelte sich um ein Hypernephrom, das bei einer Patientin 1 Jahr nach dem Ausbruch der funikulären Spinalerkrankung diagnostiziert wurde.

4. Abhängigkeit der Symptome und Begleitkrankheiten von Geschlecht und Alter

Zur Feststellung, ob bestimmte Symptome und Begleitkrankheiten der funikulären Spinalerkrankung mehr das männliche oder das weibliche Geschlecht bevorzugen oder ob sie in bestimmten Altersgruppen besonders stark hervortreten wurde in Tabelle 8 ihr prozentuales Vorkommen in den einzelnen Gruppen zusammengestellt. (Tabelle 8 siehe S. 47.)

Man sieht aus der Tabelle, dass einige Symptome und Begleitkrankheiten eine gewisse Abhängigkeit von Alter und Geschlecht erkennen liessen. So zeigte sich z. B. eine Zunahme der pathologischen Reflexe (Pyramidenzeichen) mit steigendem Alter. Die psychischen Störungen waren in den untersuchten Fällen alle auf das männliche Geschlecht beschränkt und traten bei Patienten unter 40 Jahren überhaupt nicht auf. Über Schmerzen klagten vorwiegend jüngere Patienten.

Veränderungen der Zunge und ein Fehlen von Magensäure wurden vor allem bei weiblichen Patienten diagnostiziert, obwohl die perniziöse Anämie das männliche Geschlecht bevorzugte. Normochrome und hypochrome Anämien hingegen wurden wiederum bei Frauen häufiger beobachtet. Aufgefallen ist schliesslich noch, dass intestinale Symptome bei Frauen öfters vorkamen, dass aber die magenresezierten Patienten fast durchwegs dem männlichen Geschlecht angehörten.

Die übrigen Symptome und Begleitkrankheiten traten im grossen und ganzen bezüglich des Alters und des Geschlechts gleich häufig auf. Vergiftungen, endokrine Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Malignome konnten wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht in die Tabelle mitbezogen werden.

TABELLE 8

Abhängigkeit der Symptome und Begleitkrankheiten von Geschlecht und Alter

Symptom oder Krankheit	männl.	weibl.	Alter in Jahren			
			20-39	40-49	50-59	60 und mehr
Parästhesien	87 %	82 %	91 %	67 %	94 %	87 %
Störung der physiologischen Reflexe	95 %	95 %	86 %	89 %	98 %	98 %
Pathologische Reflexe	48 %	40 %	17 %	37 %	53 %	62 %
Tiefensensibilitätsstörungen	93 %	93 %	91 %	84 %	99 %	94 %
Motilitätsstörungen	88 %	80 %	82 %	70 %	84 %	88 %
Oberflächensensibilitätsstörungen	75 %	63 %	75 %	71 %	74 %	56 %
Hirnnervenstörungen	44 %	44 %	45 %	40 %	39 %	44 %
Vegetative Störungen	34 %	46 %	42 %	43 %	37 %	40 %
Liquor pathologisch	24 %	18 %	17 %	25 %	16 %	31 %
Psychische Störungen	14 %	0 %	0 %	16 %	15 %	25 %
Schwindel	22 %	21 %	11 %	24 %	29 %	16 %
Schmerzen	39 %	43 %	65 %	28 %	37 %	46 %
Zungenveränderungen	25 %	41 %	44 %	36 %	29 %	25 %
Intestinale Symptome	41 %	48 %	51 %	39 %	40 %	49 %
Magensäuredefizit	51 %	60 %	55 %	51 %	44 %	72 %
Zustand nach Magenresektion	20 %	8 %	17 %	12 %	15 %	17 %
Perniziöse Anämie	51 %	40 %	39 %	48 %	50 %	32 %
Sekundäre Anämien	5 %	40 %	17 %	39 %	12 %	31 %

5. Vergleich zwischen der Häufigkeit der Symptome bei funikulärer Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie und bei funikulärer Spinalerkrankung ausserhalb der perniziösen Anämie

Eine Gegenüberstellung der 38 Fälle (= 45 %) von funikulärer Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie und der 46 Fälle (= 55 %) von funiku-

lärer Spinalerkrankung ausserhalb der perniziösen Anämie erbrachte bezüglich der Häufigkeit der Symptome keine grossen Unterschiede. Lediglich Parästhesien, Zungenveränderungen und pathologische Reflexe traten bei beiden Patientengruppen verschieden stark in Erscheinung, was zahlenmässig in Tabelle 9 dargestellt ist.

TABELLE 9

Unterschiedliches Auftreten von Symptomen bei funikulärer Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie und bei funikulärer Spinalerkrankung ausserhalb der perniziösen Anämie

Patientengruppe	Häufigkeit von		
	Parästhesien	Zungenveränderungen	Pathologische Reflexe
Perniziöse Anämie und funikuläre Spinalerkrankung	99 %	49 %	24 %
Funikuläre Spinalerkrankung ohne perniziöse Anämie	71 %	19 %	49 %
Insgesamt	85 %	34 %	36 %

Parästhesien und Zungenveränderungen zeigten sich also bei gleichzeitig bestehender perniziöser Anämie häufiger als ausserhalb der perniziösen Anämie, während Pyramidenzeichen bei den Patienten ohne Perniciosabefund viel öfter festgestellt wurden als bei den Perniciosakranken.

EINWEISUNGSDIAGNOSEN

Die 84 von uns beobachteten Patienten wurden alle ihrer neurologischen Symptome wegen in die Klinik eingewiesen. Nur bei 12 von ihnen war bereits ausserhalb der Klinik die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung gestellt worden und zwar in 5 Fällen auf Grund einer bestehenden perniziösen Anämie und in 7 Fällen auf Grund der neurologischen Symptomatologie. In den übrigen Fällen lauteten die Einweisungsdiagnosen wie folgt:

TABELLE 10

Häufigkeit der Einweisungsdiagnosen

Organisches Nervenleiden	in 20 Fällen
Multiple Sklerose	" 12 "
Polyneuritis	" 5 "
Rückenmarksprozess	" 4 "
Gehirntumor	" 3 "
Rückenmarkstumor	" 3 "
Myelitis	" 3 "
HWS-Syndrom und LWS-Syndrom	" 2 "
Kombinierte Systemerkrankung	" 2 "
Syringomyelie	" 2 "
Abortive multiple Sklerose	" 1 Fall
Cerebralsklerose	" 1 "
Kreislaufstörungen	" 1 "
Taboparalyse	" 1 "
Lähmung der Beine	" 1 "
Rückenmarksblutung	" 1 "
Unklare Schwäche	" 1 "
Gefäßprozess	" 1 "
Zosterneuralgie	" 1 "
Kompressives Syndrom	" 1 "
Fortschreitender Prozess in den Stammganglien	" 1 "
Wirbelsäulenprozess	" 1 "
Querschnittslähmung	" 1 "
Schizophrenie	" 1 "
Endogene Depression	" 1 "
Psychogene Gangstörung	" 1 "

THERAPIE

Von den 84 beobachteten Patienten wurden 64 behandelt. Die Therapie bestand in der Zufuhr von Leber- und Vitamin B₁₂-Präparaten sowie in der Verabreichung von Magenschleimhautpräparaten und in der Durchführung krankengymnastischer Übungen. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

TABELLE 11

Art der durchgeführten Behandlungen

Präparat	Zahl der behandelten Patienten	Dosierung	Zusätzlich
Vitamin B ₁₂	17	Während der ersten 2 Wochen 1000 γ /die dann 3 mal pro Woche je 1000 γ i.m.	Cebion BVK Nicobion Rohleber Acidolpepsin Enzynorm Massagen und Krankengymnastische Übungen
Campolon	27	4-6 Wochen lang 4 ccm/die, dann jeden 3. Tag 5 ccm i.m.	
Vitamin B ₁₂ und Campolon	20	3 mal pro Woche 4 ccm Campolon und 2 mal pro Woche 1000 γ Vitamin B ₁₂	

Nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 60-80 Tagen zeichnete sich folgender Therapieerfolg ab:

1. Neurologisch

TABELLE 12

Therapieerfolg

Zustand nach der Therapie	Subjektiv	Objektiv
Beschwerdefrei	8 %	6 %
Gebessert	67 %	43 %
Unverändert	25 %	51 %
Verschlechtert	0 %	0 %

2. Blutbild

Bezüglich des Blutbildes konnte in 38 % der Fälle eine Normalisierung und in 55 % eine Besserung festgestellt werden. Unverändert blieb es in 7 %.

PROGNOSE

Wie bereits aus der Tabelle über den Therapieerfolg hervorgeht, sprachen nur mehr etwa 50 % der Patienten bezüglich des objektiven neurologischen Befundes auf eine Behandlung an. Subjektiv verspürten dagegen noch 75 % der Kranken eine Besserung. Das Blutbild war nur in 7 % der Fälle therapieresistent.

9 Patienten kamen ad exitum, davon 8 trotz längerer Behandlung. Sie gehören zusammen mit 24 weiteren Kranken in die Gruppe der Fälle, bei denen jede Therapie erfolglos blieb. Um festzustellen, in welchen Patientengruppen die Therapieresistenz und Letalität besonders hoch war, wurde Tabelle 13 angefertigt. (Tabelle 13 siehe S. 52.)

Es zeigte sich, dass die Prognose in erster Linie vom Alter der Patienten und von dem Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Therapiebeginn abhängig war. Je älter die Kranken waren und je grösser der zeitliche Abstand zwischen Krankheitsbeginn und Therapiebeginn war, um so ungünstiger war auch die Prognose. Besonders deutlich zeigte sich das in der Altersgruppe von 60 und mehr Jahren sowie bei den Patienten, bei denen die Initialsymptome länger als 2 Jahre zurücklagen. Auch die Fälle, bei denen Pyramidenzeichen und psychische Störungen aufgetreten waren, hatten eine schlechtere Prognose. Eine Abhängigkeit der Prognose von den verschiedenen Begleitkrankheiten einschliesslich der perniziösen Anämie konnte hingegen nicht festgestellt werden. Patienten, die unmittelbar nach dem Auftreten der ersten Symptome einer klinischen Behandlung unterzogen wurden, hatten die besten Heilungsaussichten, ebenso jüngere Patienten und Kranke, die sowohl mit Vitamin B₁₂ als auch mit Leberpräparaten behandelt wurden.

TABELLE 13

Häufigkeit therapieresistenter Fälle in verschiedenen Patientengruppen

Patientengruppe	Therapieresistente oder ad exitum gekommene Patienten in %
Insgesamt	50 %
Alter 30-39	30 %
Alter 40-49	44 %
Alter 50-59	52 %
Alter 60 und mehr	69 %
Initialsymptome-Therapie = Beginn 0-6 Monate	22 %
Initialsymptome-Therapie = Beginn 7-12 Monate	50 %
Initialsymptome-Therapie = Beginn 13 Monate - 2 Jahre	64 %
Initialsymptome-Therapie = Beginn mehr als 2 Jahre	87 %
Hirnnervensymptome	59 %
Motilitätsstörungen	46 %
Pyramidenzeichen	69 %
Sensibilitätsstörungen	45 %
Psychische Störungen	80 %
Vegetative Störungen	53 %
Pathologischer Liquor	50 %
Perniziöse Anämie	45 %
Krankheiten der Verdauungsorgane	47 %
Sonstige Krankheiten	50 %
B ₁₂ - oder Kampolonthherapie	56 %
B ₁₂ + Campolonthherapie	30 %

LETALITÄT UND OBDUKTIONSERGEBNISSE

Von den 84 von uns untersuchten Patienten kamen 9 ad exitum. Die Todesursache war in 4 Fällen Pneumonie, in 2 Fällen Decubitalgeschwüre mit Sepsis, in 2 Fällen Kreislaufversagen bei Kachexie und in 1 Fall allgemeiner Marasmus bei einem Hypernephrom.

6 Patienten wurden obduziert. Dabei konnte die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung in jedem Fall bestätigt werden. Pathologisch-anatomisch standen im Vordergrund Veränderungen im Bereich der langen Rückenmarksbahnen. In 3 dieser Fälle trat sowohl nach der klinischen Diagnose als auch nach der Sektionsdiagnose die funikuläre Spinalerkrankung zusammen mit einer perniziösen Anämie auf, während in den übrigen 3 Fällen eine funikuläre Spinalerkrankung ausserhalb der perniziösen Anämie vorlag. Tabelle 14 gibt noch einen genaueren Überblick über die Obduktionsergebnisse.

TABELLE 14
Obduktionsbefunde und Todesursachen

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Todes- ursache	Obduktionsbefund	
				ZNS	Übrige Organe
1	männlich	47	Kreislauf- versagen, Kachexie	Herde im Bereich der Goll- schen Stränge und Pyramiden- seitenstränge	Zustand nach 2/3 Magenre- sektion, Perniziöse Anämie
2	männlich	64	Kachexie	Herde im Bereich der Pyra- midenbahnen und der latera- len Hinterstrangbahnen	Atrophie der Magenschleim- haut, Hämorrhagische Cysti- tis, Eitrige Prostatitis, Perni- ziöse Anämie
3	weiblich	54	Pneumonie	Markscheidenausfälle in den Seiten- und Hintersträngen	Perniziöse Anämie
4	männlich	55	Pneumonie	Herde im Bereich der Hinter- stränge und Pyramidenseiten- stränge	Toxischer Leberschaden, Osteomyelitis, Cystitis, Chro- nisch eitrige Bronchitis
5	weiblich	61	Pneumonie	Herde im Bereich der Pyra- miden- und Kleinhirnseiten- stränge	Atrophische Pylorusschleim- haut, Gelbe Leberatrophie, Pyelonephritis
6	weiblich	62	Pneumonie	Herd im Funiculus anterior	

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UNTER HERANZIEHUNG DER LITERATUR

Ein Vergleich zwischen den von uns gefundenen Ergebnissen und den in der Literatur über die funikuläre Spinalerkrankung gemachten Angaben führte teils zu Übereinstimmungen, teils aber auch zu grösseren Abweichungen.

1. Alter und Geschlecht

Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung konnten wir die Erfahrungen von FURTADO und vielen anderen Autoren bestätigen. Die meisten unserer Patienten erkrankten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr an der funikulären Spinalerkrankung. Männer und Frauen wurden gleich häufig von der Krankheit betroffen.

2. Anamnestische Angaben der Patienten

In Übereinstimmung mit den Angaben vieler Autoren (vor allem WILD und BLEY und BODECHTEL und SCHRADER) standen auch bei unseren Patienten motorische Schwäche, Gangstörungen, Parästhesien, Mattigkeit, Schwindel, Zungenbrennen und Inappetenz im Vordergrund der subjektiven Beschwerden. Ganz zu Beginn der Krankheit zeigten sich nicht selten intestinale Symptome wie Druck- und Völlegefühl im Oberbauch sowie Brechreiz. Aber auch Klagen über allgemeine Mattigkeit, Schmerzen im Bereich der Extremitäten und des Rückens und über Schwindelgefühl liessen sich oft sehr weit zurückverfolgen. Bei allen Patienten, die über ein Schwindelgefühl klagten konnten gleichzeitig erhebliche Störungen der Tiefensensibilität und Koordination festgestellt werden. Bei der Hälfte von ihnen bestand ausserdem eine Anämie mit Hämoglobinen um 9 g%. Man wird also den Ausdruck Schwindelgefühl einmal als Umschreibung der durch die Schädigung der Hinterstränge bedingten allgemeinen Gehunsicherheit ansehen dürfen, zum anderen bei den Patienten mit einer Anämie aber auch die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Gehirns als Ursache des Schwindels in Erwägung ziehen können. Ähnlich wie BEGEMANN konnten auch wir alle anamnestischen Angaben in drei Symptomengruppen einreihen, nämlich in eine Gruppe neurologischer Symptome (Motorische Schwäche und Gangstörungen, Parästhesien, Entleerungsstörungen, Schmerzen und Potenzstörungen), eine Gruppe der durch die Anämie bedingten Symptome (Mattigkeit,

Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen und Ohrensausen) und schliesslich in eine Gruppe intestinaler Symptome (Zungenbrennen, Inappetenz, Oberbauchbeschwerden, Erbrechen und Durchfälle). Bei den von 44 % unserer Patienten geklagten Entleerungsstörungen handelte es sich in erster Linie um eine Urinretention, im Sinne einer erschwerten Entleerung der Blase. Eine vollkommene Urinverhaltung lag nur in 1 Fall vor. 2 Patienten berichteten über eine zu Beginn ihrer Krankheit aufgetretene Abschwächung der Geschlechtskraft. Ein weiterer Patient sprach von einer seit wenigen Wochen bestehenden Erektionsunfähigkeit.

3. Neurologische Befunde

Hier standen auch bei uns im Vordergrund vor allem die Erscheinungen seitens der Hinterstränge (Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen sowie Hypotonus der Muskulatur und Areflexie) und der Pyramidenbahn (motorische Schwäche, abnormes Ermüdungsgefühl und pathologische Reflexe). Die Angaben von WILD und BLEY über das gleichzeitige Auftreten von Hypotonus der Muskulatur, Areflexie und Pyramidenzeichen sowie über ein Nebeneinander von Areflexie und Hyperreflexie können wir durch unsere Erfahrungen bestätigen. Hingegen weichen unsere über die Störungen der Oberflächensensibilität, der Hirnnerven und der Liquorzusammensetzung gefundenen Ergebnisse von den in der Literatur gemachten Angaben mehr oder weniger ab. So stellten wir bei fast 70 % unserer Patienten Oberflächensensibilitätsstörungen (besonders Hypästhesie) fest, während BODECHTEL und SCHRADER diese nur ganz selten fanden. Auch Hirnnervenstörungen (vor allem Pupillenstörungen und Nystagmus) waren bei unseren Kranken wesentlich häufiger als bei den Kranken anderer Autoren (KAMPMEIER und JONES und MORIEZ).

Der Liquor wurde bei 68 unserer Patienten untersucht. In 38 % dieser Fälle wurde ein pathologischer Liquor vorgefunden, der ja nach Ansicht der meisten Autoren eher gegen eine funikuläre Spinalerkrankung spricht. Lediglich GUIZZETTI und PROETT konnten gelegentlich eine Verschiebung des Eiweissquotienten beobachten, und DEUSCH u. a. wiesen eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutliquorschranke bei funikulärer Spinalerkrankung nach. Wir fanden vor allem eine Erhöhung des Gesamteiweisses und der Albumine sowie eine Linkszacke in der Normomastixkurve und eine Erhöhung des Eiweissquotienten. Eine leichte Pleocytose fand sich nur in 3 Fällen. Mit Hilfe der Elektrophorese konnten wir in 3 Fällen eine ausgeprägte β -Globulinvermehrung feststellen. Bei 3 Fällen mit pathologischem Liquor (Gesamteiweissvermehrung und Linkszacke) wurde die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung durch die Obduktion bestätigt.

An psychischen Störungen litten 14 % unserer Patienten. Wie bei den von BREMER beschriebenen Fällen handelte es sich auch bei unseren Kranken um depressive, delirante und somnolente Zustände. Bei 3 Patienten kam es zu Wahnvorstellungen. In 2 Fällen standen die psychischen Veränderungen derart im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens, dass die Patienten mit der Diagnose Schizophrenie bzw. endogene Depression in die Klinik eingewiesen wurden. Bei fast all diesen Patienten traten die psychischen Störungen kurze Zeit vor oder unmittelbar nach ihrer Einweisung in die Klinik in Erscheinung. Lediglich bei einem Patienten bestand bereits seit 3 Jahren ein depressiver Zustand. Bei ihm wurden nach seiner Aufnahme in die Klinik eine perniziöse Anämie und eine funikuläre Spinalerkrankung festgestellt. Unter einer Behandlung mit Leberpräparaten bildete sich das Blutbild fast zur Norm zurück, während sich der psychische und neurologische Zustand kaum änderten. Insgesamt zeigten sich die psychischen Störungen in 6 Fällen als irreversibel. WIECK, PRIBILLA und GERCKEN vertreten die Meinung, dass die Rückbildung der Psychosen um so unwahrscheinlicher wird, je länger die B₁₂-Avitaminose bereits anhält. Neben dem schon erwähnten Fall spricht für diese Anschauung noch ein anderer unserer Fälle. Es handelt sich dabei um einen Patienten, der bereits einmal wegen einer perniziösen Anämie und damit verbundener psychischer Veränderungen erfolgreich behandelt wurde. Nach 4 Jahren machten sich (wahrscheinlich wegen ungenügender Dauerbehandlung) bei ihm erneut erhebliche psychische Störungen bemerkbar. Neben einer perniziösen Anämie bestand jetzt auch eine funikuläre Spinalerkrankung. Unter einer Behandlung mit Leberpräparaten bildete sich auch hier das Blutbild relativ rasch zur Norm zurück, während der neurologische Befund unverändert blieb und sich die psychischen Veränderungen (Desorientierung mit Wahnvorstellungen) eher noch verschlechterten. Nach 6 Wochen kam der 47-jährige Patient ad exitum. Die Sektionsdiagnose lautete auf funikuläre Spinalerkrankung und degenerative Hirnveränderungen bei perniziöser Anämie. Die Vorstellung der oben genannten Autoren, dass eine länger bestehende B₁₂-Avitaminose auch zu irreversiblen Abbauvorgängen im Gehirn führen kann, können wir somit erhärten. In 5 der von uns beobachteten Fälle bildeten sich die psychischen Erscheinungen unter einer Therapie mit Vitamin- und Leberpräparaten vollständig zurück. In 3 Fällen sprach dieser in Abhängigkeit von der Therapie stehende Verlauf sowie das gleichzeitige Vorliegen einer perniziösen Anämie gegen eine endogene Depression.

Dass die psychischen Störungen in unserem Krankengut alle auf das männliche Geschlecht beschränkt waren, muss wohl als Zufall angesehen werden. Schliesslich muss noch diskutiert werden, ob Symptome wie Rückgang der Merkfähigkeit, gedrückte Stimmung und Angstzustände bereits als psychische Veränderungen auf dem Boden einer B₁₂-Avitaminose aufgefasst werden dürfen. Besonders nach WIECK, PRIBILLA und GERCKEN sind Psychosen bei Vitamin B₁₂-Mangel viel häufiger als allgemein angenommen. Sie fanden bei 100 Patienten mit funikulärer Spinal-

erkrankung 68 mal Symptome einer körperlich begründbaren Psychose, während BREMER nur in 7-8 % der Fälle psychische Störungen feststellte.

4. Internistische Befunde und Begleitkrankheiten

Die hier gewonnenen Ergebnisse interessierten uns vor allem im Hinblick auf etwaige Zusammenhänge mit der Ätiologie der funikulären Spinalerkrankung. Im Vordergrund standen bei unseren Patienten Veränderungen des Blutbildes und Störungen im Bereich der Verdauungsorgane.

Von den mit der funikulären Spinalerkrankung einhergehenden Blutkrankheiten beschäftigte uns vor allem die perniziöse Anämie, geht es doch hier um die Frage, ob die Blutkrankheit als Schrittmacher der funikulären Spinalerkrankung anzusehen ist, oder ob die Rückenmarkserkrankung ein der Erkrankung der Hämatopoese gleichwertiger Prozess ist. Besonders englische und amerikanische Autoren wiesen immer wieder darauf hin, dass der funikuläre Prozess ausschliesslich bei der perniziösen Anämie vorkomme, obwohl bereits im Jahre 1900 durch die englischen Forscher RUSSEL, BATTEN und COLLIER eine Abhängigkeit der funikulären Spinalerkrankung von der perniziösen Anämie verneint worden war. Die zahlenmässigen Angaben über ein Zusammentreffen der neurologischen Symptome und der Blutbildveränderungen sind unterschiedlich. Nach FURTADO zeigen 80 % aller an funikulärer Spinalerkrankung leidenden Patienten keinerlei Symptome einer perniziösen Anämie, WOLTMAN gibt 60 % an und BODECHTEL und SCHRADER schliesslich kamen nach Überprüfung eines umfangreichen Sektionsmaterials zu der Auffassung, dass etwa 30 % der Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung frei von einer Perniciosa sind. Vielleicht ist ein Grund für diese unterschiedlichen Angaben darin zu suchen, dass auf neurologischen Abteilungen seltener Perniciosakranke behandelt werden als auf hämatologischen Stationen. Wir fanden bei 55 % unserer Patienten die funikuläre Spinalerkrankung ohne perniziöse Anämie vor. In 3 Fällen konnte diese Diagnose durch die Obduktion bestätigt werden. Der Verlauf der funikulären Spinalerkrankung war bei unseren Kranken im wesentlichen unabhängig von einer gleichzeitig bestehenden perniziösen Anämie. Lediglich Parästhesien und Zungenveränderungen wurden bei Perniciosakranken häufiger diagnostiziert. Die meisten unserer magenresezierten Patienten litten an einer funikulären Spinalerkrankung ohne nachweisbare perniziöse Anämie. Aus all diesen Gründen schliessen wir uns denjenigen Autoren an, die beide Krankheiten als selbständige Prozesse betrachten, die bei gleicher Ursache sowohl einzeln als auch nebeneinander auftreten können. Nach CASTLE ist diese Ursache das Fehlen eines Leberstoffes, der aus einem Nahrungsfaktor (extrinsic factor) und einem Magenfaktor

(intrinsic factor) gebildet wird. Wir wissen heute, dass der extrinsic factor identisch mit dem Vitamin B₁₂ ist, während der intrinsic factor enzymartig aufgebaut ist und in den Fundusdrüsen des Magens gebildet wird. Beide Faktoren verbinden sich zum Antiperniciosaprinzip, das in der Leber deponiert wird und strukturmässig dem Vitamin B₁₂ nahesteht. Von der Leber aus gelangt das Vitamin B₁₂ über das Blut (gebunden an Eiweisskörper der γ -Globulingruppe) in die Körperzellen, wo es eine entscheidende Rolle im Nukleinsäurestoffwechsel spielt. Dieser ist nach v. HEVESY im Knochenmark, im Zentralnervensystem sowie im Darm und in den Keimdrüsen besonders gross. Hier müssen sich demnach auch zuerst Störungen zeigen, wenn der Weg des Vitamin B₁₂ im Organismus an irgend einer Stelle unterbrochen wird bzw. wenn von vorneherein zuwenig Vitamin B₁₂ vom Körper aufgenommen wird oder zuviel von ihm verbraucht wird. Einen Beweis für einen Vitamin B₁₂-Mangel auf der Basis einer Resorptionsstörung sehen wir gerade in dem häufigen Zusammentreffen der funikulären Spinalerkrankung und auch der perniziösen Anämie mit Erkrankungen des Verdauungstraktes. So konnten wir aus subjektiven Angaben und objektiven Befunden bei etwa 85 % unserer Patienten auf eine Veränderung im Sinne einer veränderten Resorption (Malabsorption) schliessen. Dabei ist die Frage zu stellen, ob die Vitamin B₁₂-Aufnahme durch eine mangelnde Bildung von intrinsic factor, durch eine Schädigung des Speicherorgans (Leberschaden) oder durch eine Veränderung der eigentlichen Resorptionsfläche im Ileum gestört wird.

Bei den von uns untersuchten Kranken war der Magen am häufigsten betroffen. Allein 12 von den 84 Patienten hatten bereits eine subtotale Magenresektion hinter sich. In einem dieser Fälle wurde uns die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung durch die Obduktion bestätigt. Wir ergänzen damit die Beobachtungen von FURTADO, BASTRUP-MADSEN, ISCH und JAHN, die ebenfalls das Auftreten einer funikulären Spinalerkrankung nach durchgeführter Gastrektomie beschrieben. Nach den teilweise experimentellen Untersuchungen von DELLER und WITTS sowie von POSTH, PRIBILLA, FAILLARD, BOOTH und SPRAY kommt es nach Magenresektionen infolge der verminderten Schleimhaut zu einer ungenügenden Absonderung von intrinsic factor. Der zeitliche Abstand zwischen der Operation und dem Beginn der funikulären Spinalerkrankung betrug in unseren Fällen mindestens 2 Jahre. GIRWOOD weist darauf hin, dass eine Perniciosa frühestens 3 Jahre nach der Operation auftritt, weil der in der Leber gespeicherte Antiperniciosastoff solange ausreicht.

Bei einer Anzahl anderer Patienten gaben uns verschiedene Untersuchungen Aufschluss über eine vorliegende Resorptionsstörung. Der Schillingtest scheint uns hierbei ausschlaggebend zu sein. Er zeigt am sichersten eine Resorptionsstörung von Vitamin B₁₂ an. Auch GERCKEN, WIECK, PRIBILLA und STAMMLER kamen nach zahlreichen Untersuchungen zu diesem Ergebnis. Vorausgesetzt dass die Versuchsbedingungen genau eingehalten werden (vor allem sorgfältiges Sammeln

des Urins und maximale parenterale Vitamin B₁₂-Gabe) und dass keine Niereninsuffizienz (durch die die Vitamin B₁₂-Ausscheidung im Urin verzögert wird) vorliegt, gibt es praktisch keine Versager. Bei anderenartigen Nervenleiden ist die Vitamin B₁₂-Resorption nach den bisherigen Untersuchungen nicht gestört. Bei uns wurde der Schillingtest in 9 Fällen durchgeführt, wobei die Vitamin B₁₂-Ausscheidung im Urin jedesmal erheblich herabgesetzt war. Bei der Untersuchung des Magensaftes fanden wir nur bei 13 % der untersuchten Fälle normale Säureverhältnisse vor. BODECHTEL und SCHRADER geben 25 % an, ebenso McBRIDE und CARMICHAEL. FURTADO kam auf 30 %, HOTZ und LÜTHY sogar auf 56 %, während VANDERHOFF, BENNETT und RYLE sowie HURST und BELL bei allen untersuchten Patienten eine histaminrefraktäre Anazidität feststellten. Bei den vielfältigen Ursachen, die einem Vitamin B₁₂-Mangel zugrundeliegen können, ist es klar, dass eine funikuläre Spinalerkrankung auch bei normalen Säureverhältnissen und normaler Magenschleimhaut in Erscheinung treten kann.

Anlässlich röntgenologischer Untersuchungen wurde bei 2 Patienten eine pathologisch veränderte Magenschleimhaut diagnostiziert und in 2 weiteren Fällen ergab die Obduktion die Diagnose Magenschleimhautatrophie. Für die Ansicht, dass eine erkrankte Leber das Antiperniciosaprinzip nicht mehr speichern kann, sprechen vor allem die Befunde von 2 unserer Patienten. In dem einen Fall wurde bei der Obduktion eine gelbe Leberatrophie festgestellt, in dem anderen Fall lautete die Sektionsdiagnose schwere toxische Leberschädigung.

Neben all diesen Befunden sind noch die subjektiven Angaben der Patienten über unbestimmte Magenbeschwerden, über Druck- und Völlegefühl im Oberbauch sowie über Durchfälle, Erbrechen, Inappetenz und Schmerzen in der Magenegend zu erwähnen. Auch Mitteilungen über ein bereits vor Jahren festgestelltes Ulcus des Magens oder des Duodenum sowie über Zungenveränderungen dürfen nicht übersehen werden. Gerade das zuletzt genannte Symptom steht nicht selten zusammen mit den Erscheinungen seitens des Verdauungstraktes am Beginn der Erkrankung.

Alles in allem können wir durch unsere Beobachtungen die bereits von ROSS, GRENZMANN, BOUDIN, BARBIZET und LABET vertretene Ansicht, dass ein Funktionsausfall der Magenschleimhaut der wichtigste Faktor für die Entstehung einer funikulären Spinalerkrankung ist, bestätigen.

Sonstige in der Literatur als Begleitkrankheiten der funikulären Spinalerkrankung aufgeführte Erkrankungen spielten bei unserem Krankengut nur eine untergeordnete Rolle.

In 2 Fällen konnten wir die funikuläre Spinalerkrankung als ernährungsbedingt betrachten und damit die von FURTADO in dieser Richtung gemachten Beobachtungen erhärten. Beide Patienten hatten bei einer kohlenhydratreichen, aber fett- und eiweissarmen Diät zuwenig Vitamin B₁₂ aufgenommen.

Hinsichtlich einer Beziehung zwischen Alkoholabusus und der funikulären Spinalerkrankung stimmen unsere Ergebnisse nicht mit denjenigen

vieler anderer Autoren überein. WILLS, LEHOCZKY, FURTADO, BO-DECHTEL und SCHRADER sowie auch BUMKE und FOERSTER messen dem Alkohol eine grosse Bedeutung für die Genese der funikulären Spinalerkrankung zu und berichten teilweise, dass sie 30-40 % chronische Alkoholiker unter ihren an funikulärer Spinalerkrankung leidenden Patienten gehabt hätten. Wir beobachteten nur 2 Alkoholiker in unserem Krankengut und auch die gaben an, dass der Alkoholabusus bei ihnen bereits mehr als 15 Jahre zurückliege. Die Wirkung des Alkohols liegt einmal in seiner Eigenschaft als toxischer Substanz (Schädigung von Magenschleimhaut und Leber) begründet, zum anderen aber auch darin, dass mit einem Alkoholabusus häufig Inappetenz und einseitige Ernährung und damit Verarmung des Organismus an Vitamin B₁₂ einhergehen. Neben dem Alkohol werden in der Literatur vor allem die Schwermetalle als Gifte, die eine funikuläre Spinalerkrankung auslösen können, diskutiert. So beschrieben z.B. CHASANOW, SOSSNOWIK und auch HOLSTEIN und BREMER die funikuläre Spinalerkrankung in Verbindung mit einer Bleivergiftung, während NAEGELI jede Beziehung zwischen den beiden Krankheiten ablehnte. POPOFF konnte im Tierversuch sowohl mit Blei als auch mit Quecksilber und Arsen Rückenmarksveränderungen erzeugen. Bei uns standen zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes 3 Patienten unter toxischer Beeinflussung und zwar in 2 Fällen unter Arzneimittel (Cliradon und SEE) und in 1 Fall unter dem Gift E 605. Eine Patientin hatte kurz vor dem Auftreten der funikulären Spinalerkrankung Radiumeinlagen erhalten. Darüberhinaus konnten wir noch einige Kranke beobachten, bei denen die Gifteinwirkung bereits mehrere Jahre zurücklag, so dass irgendwelche Zusammenhänge mit der funikulären Spinalerkrankung zweifelhaft sind. Es handelte sich dabei um Bleivergiftungen, Jodvergiftungen und um 1 Fall von Fleischvergiftung. Nach UNGLEY ist die funikuläre Spinalerkrankung bei Vergiftungen die Folge eines gesteigerten Vitamin B₁₂-Verbrauches. Die Entgiftung erfolgt nämlich durch Enzyme, die das Vitamin B₁₂ dringend benötigen. Daneben spielt natürlich auch hier wieder die Schädigung der Magenschleimhaut eine Rolle.

Von den Vergiftungen lässt sich eine Brücke zu den Infektionskrankheiten schlagen, und zwar insofern als ja auch bei diesen der Körper häufig mit Toxinen (körpereigene Zerfallsprodukte und Ausscheidungstoxine) überschwemmt wird, die dann einerseits einen Mehrverbrauch von Vitamin B₁₂ bedingen, andererseits zu einer Reizung der Magenschleimhaut führen und damit die Entwicklung einer Gastritis begünstigen. Auf die zuletzt genannte Wirkung hat vor allem KÜHN hingewiesen. NONNE beschrieb die funikuläre Spinalerkrankung besonders in Verbindung mit eitrigen Erkrankungen, während LEOPOLD, GRINKER, FISHER, RUSSEL, BATTEN und COLLIER hauptsächlich auf das Nebeneinanderbestehen von funikulärer Spinalerkrankung und tuberkulösen Prozessen aufmerksam machten. Wir hatten 7 Patienten, bei denen sich die funikuläre Spinalerkrankung unmittelbar aus einer Infektionskrankheit heraus entwickelte. Diagnosti-

ziert wurden Cystopyelitis, Pyelonephritis, Nierentuberkulose, Gelenkrheuma, Furunkulose, Osteomyelitis und unklare Fieberschübe. Bei den Patienten mit Pyelonephritis und Osteomyelitis konnte die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung durch die Obduktion bestätigt werden. In 24 Fällen lag die Infektionskrankheit bereits solange zurück, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Infektionskrankheit und der funikulären Spinalerkrankung abgelehnt werden muss. Es handelte sich um Typhus, Ruhr, Gelenkrheuma, Nierenentzündung, Furunkulose, Pocken sowie Tuberkulose, Lues und Malaria. Vielleicht könnte man in einigen dieser Fälle eine indirekte Beziehung zwischen der Infektionskrankheit und der funikulären Spinalerkrankung herstellen, derart, dass durch die Infektion ein Schaden am Verdauungstrakt gesetzt wurde, was im weiteren Verlauf dann die Ausbildung einer funikulären Spinalerkrankung zur Folge hatte. Aus der Gruppe der endokrinen Erkrankungen litten 2 unserer Patienten an einer Überfunktion der Schilddrüse und 2 an einem Diabetes mellitus. Unsere Fälle von funikulärer Spinalerkrankung bei einer Hyperthyreose sprechen für die Beobachtungen von NASSET und GOLDSMITH, die experimentell feststellten, dass bei Hunden die Produktion von Magensaft nach Menge und Azidität stark eingeschränkt ist, wenn Schilddrüsensubstanzen verabreicht wurden. Auch bei unseren beiden Patienten lag eine histaminrefraktäre Anazidität vor. Sie gehören somit auch in die Gruppe derjenigen Patienten, bei denen der Funktionsausfall der Magenschleimhaut zu einem Vitamin B₁₂-Mangel führt. Neuerdings ist davon die Rede, dass bei Hyperthyreose gegen die Magenschleimhaut gerichtete Antikörper auftreten. In Einklang zu all dem steht auch noch ein von SCHILLING beschriebener Fall von funikulärer Spinalerkrankung bei Morbus Basedow.

Beziehungen zwischen dem Diabetes mellitus und der funikulären Spinalerkrankung stellten bereits SANDMEYER, LEYDEN, OTTONELLO, CZONICZER, GRIGGI und OHLSEN auf sowie FETTOVICH, der die Entmarkungsvorgänge bei Diabetikern auf Störungen im Fettstoffwechsel zurückführte. Wir sahen bei 2 Patientinnen das Zusammentreffen einer funikulären Spinalerkrankung mit einem Diabetes mellitus, wobei in einem der beiden Fälle die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung die Obduktion bestätigte wurde.

Über die in der Literatur häufig aufgestellte Beziehung zwischen der funikulären Spinalerkrankung und Karzinomkrankheiten können wir praktisch nichts aussagen, da wir lediglich eine Patientin beobachten konnten, bei der ein Hypernephrom bestand.

Auch hinsichtlich einer erblichen Komponente bei der Pathogenese der funikulären Spinalerkrankung können wir keine direkte Aussage machen. Wir erhielten in keinem der von uns untersuchten Fälle einen Hinweis dafür, dass die funikuläre Spinalerkrankung auch bei anderen Familienmitgliedern aufgetreten sei. Auffallend war aber, dass unsere an einer Erkrankung des Magens leidenden Patienten häufig darüber berichteten, dass auch der Vater oder die Mutter oder Geschwister magenkrank sei-

en. Es ergeben sich so Beziehungen zu den Untersuchungen von TE VELDE, der sowohl bei Perniciosakranken als auch bei deren Verwandten gegen die Magenschleimhaut gerichtete Antikörper fand, für deren Entwicklung er ein autosomales, dominantes Gen verantwortlich macht. Auf letzteres sind seiner Meinung nach die Prozesse zurückzuführen, die zu einer atrophischen Gastritis, zur Achylia gastrica und zu einer Störung der Vitamin B₁₂-Resorption führen.

5. Therapie und Prognose

Die Behandlung unserer Patienten bestand in erster Linie in der parenteralen Zufuhr von Vitamin B₁₂. Zusätzlich erhielten die meisten Kranken noch Vitaminpräparate und Magenschleimhautpräparate per os. Auf die regelmässige Durchführung leichter Massagen und krankengymnastischer Übungen wurde grosser Wert gelegt. Die Auffassung von KLEINSORGE, KLUMBIES, ROMEO und MASCHKE, dass das Vitamin B₁₂ den Leberpräparaten hinsichtlich des Therapieerfolges überlegen sei, können wir nicht bestätigen. Wir hatten mit beiden Präparaten dieselben Erfolge und erhärten damit die Beobachtungen von UNGLEY sowie von BASTRUP-MADSEN. Jedoch sprechen auch nach unserer Ansicht die schmerzlosere Injektion, das Fehlen allergischer Erscheinungen und die Möglichkeit längerer Injektionsabstände sowie die Tatsache, dass die Vitamin B₁₂-Konzentration in den Leberpräparaten häufig zu gering ist (ADAMS und TIMBURY), doch mehr für eine Anwendung von Vitamin B₁₂. Therapeutisch am günstigsten erwies sich bei unseren Patienten die kombinierte Anwendung beider Präparate. Allerdings lässt sich hierzu bei der verhältnismässig geringen Patientenzahl noch nichts endgültiges aussagen. Den Standpunkt von WILD u. a., dass die Behandlung über die Restitution des Blutbildes hinausgehen muss und eine Dauerbehandlung mit 1000 γ Vitamin B₁₂/Monat erforderlich ist, vertreten auch wir voll und ganz. Fast immer spricht eine gleichzeitig bestehende Perniciosa schneller auf die Therapie an als die neurologischen Störungen. Die Prognose der letzteren ist nach unseren Erfahrungen in erster Linie von dem Zeitpunkt zwischen dem Ausbruch der Krankheit und dem Beginn der Therapie abhängig. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen keine objektive Besserung mehr erreicht wurde, oder die ad exitum kamen, wurde die Diagnose funikuläre Spinalerkrankung zu spät gestellt. So erklärt sich auch die bei der Auswertung unserer Fälle gefundene relativ hohe Mortalität von etwa 10 %. Auch BETHELL und STURGIS berichten darüber, dass ein Therapieerfolg bei der funikulären Spinalerkrankung vor allem vom Zeitfaktor abhängig ist und nur dann möglich ist, wenn die Erfassung der Nervenkrankheit in den ersten 6 Monaten erfolgt. Nach BODECHTEL und SCHRADER sowie auch nach HALL, KRUSEN und

WOLTMAN sind bei den therapieresistenten Fällen bereits die Achsenzylinder geschädigt. Die Gefahr einer zu späten Diagnosestellung, auf die besonders auch WIECK und GEYER hingewiesen haben, zeigt sich nicht zuletzt auch darin, dass nur bei 15 % der von uns untersuchten Kranken bereits ausserhalb der Klinik der Verdacht auf eine funikuläre Spinalerkrankung ausgesprochen wurde. Therapeutisch schlechter zu beeinflussen waren bei uns auch noch die älteren Patienten (über 60 Jahre) sowie diejenigen, bei denen Pyramidenzeichen oder psychische Störungen nachzuweisen waren, während ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Begleitkrankheiten (einschliesslich der perniziösen Anämie) und der Prognose nicht festgestellt werden konnte.

6. Letalität und Obduktionsbefunde

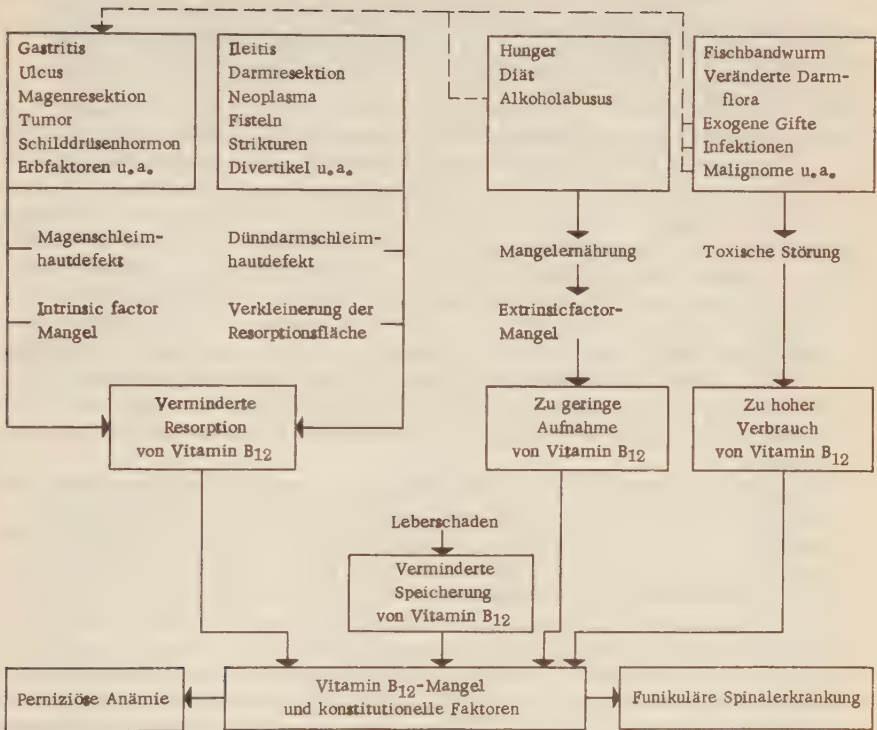
Zum Exitus kommt es nach unseren Beobachtungen fast ausschliesslich bei denjenigen Patienten, bei denen die funikuläre Spinalerkrankung bereits zur Gehunfähigkeit geführt hat. Besonders bei älteren Patienten stellen sich dann sehr leicht irgendwelche interkurrente Erkrankungen vor allem Dekubitalgeschwüre und Pneumonien ein, die dann meist sehr schnell zum Tode führen. Liegen starke Störungen der Blasenfunktion vor, so muss auch eine aufsteigende Urosepsis als Todesursache in Betracht gezogen werden.

Unsere Obduktionsergebnisse stehen in Einklang mit den von NONNE, BODECHTEL und SCHRADER sowie ERBSLÖH u. a. beschriebenen Befunden. Im Vordergrund standen auch bei uns multiple Degenerationsherde in den langen Rückenmarksbahnen, besonders in den Hintersträngen und in den Pyramiden- und Kleinhirnseitensträngen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Nach eingehendem Studium der Literatur und nach Auswertung von 84 Krankengeschichten aus der Nervenlinik der Universität München können wir über das Bild der funikulären Spinalerkrankung folgendes sagen:

1. Die funikuläre Spinalerkrankung ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems, die bei Männern und Frauen gleich häufig, vorzugsweise zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr in Erscheinung tritt. Ähnlich wie bei der Tabes kommt es zu einem Zerfall von Markscheiden und Achsenzylindern, vor allem im Bereich der langen Rückenmarksbahnen (Hinterstränge, Pyramiden- und Kleinhirnseitenstränge).
2. Die Ursache dieser Degenerationsherde ist ein Mangel an Vitamin B₁₂, der zu einer Störung im Nukleinsäurestoffwechsel der Zellen führt, wobei die Zellen des Knochenmarkes und des Rückenmarkes infolge ihres besonders hohen Bedarfes an Nukleinsäuren am meisten betroffen werden. Unter der Einwirkung konstitutioneller Faktoren entwickelt sich entweder eine perniziöse Anämie oder eine funikuläre Spinalerkrankung, oder beide Krankheitsbilder treten nebeneinander auf. In wenigen Fällen ruft der Vitamin B₁₂-Mangel überhaupt keine Krankheitserscheinungen hervor.
3. Die funikuläre Spinalerkrankung und die perniziöse Anämie sind also selbständige Krankheiten, die jedoch infolge gleicher Ursache nicht selten gemeinsam auftreten.
4. Die Ursachen eines Vitamin B₁₂-Mangels sind vielgestaltig. Normalerweise benötigt der menschliche Organismus pro Tag 1-5 γ Vitamin B₁₂. Dieses wird mit der aufgenommenen Nahrung zugeführt (extrinsic factor). Im Magen verbindet sich dieser extrinsic factor mit einem in den Fundusdrüsen gebildeten enzymartigen intrinsic factor zum sogenannten Antiperniziosaprinzip, das in der Leber gespeichert wird und strukturmässig dem Vitamin B₁₂ nahesteht. Störungen werden sich immer dann zeigen, wenn der Weg des Vitamin B₁₂ im Organismus an irgendeiner Stelle unterbrochen wird, beziehungsweise wenn von vorneherein zuwenig Vitamin B₁₂ vom Körper aufgenommen wird oder zuviel von ihm verbraucht wird. Nachfolgendes Schema soll eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten vermitteln. (Schema siehe S. 65.)
5. Die Behandlung der funikulären Spinalerkrankung besteht in der Beseitigung des Vitamin B₁₂-Mangelzustandes. Am besten geschieht dies durch intramuskuläre Injektionen von Vitamin B₁₂-Präparaten (z. B. Docivit). Man gibt anfangs (ca. 2 Wochen) 1000 γ Vitamin B₁₂ pro Tag. Später verabreicht man diese Dosis nur mehr 2-3 mal pro Woche. Für eine Dauertherapie sind schliesslich 1-2 Injektionen



von 1000 γ Vitamin B₁₂ pro Monat ausreichend. Die zusätzliche Injektion von Leberpräparaten (z. B. Campolon oder Pernaemyl) hat sich als günstig erwiesen. Ausserdem sollten noch Vitaminpräparate und bei Magenstörungen auch Magenschleimhautpräparate per os gegeben werden. Tägliche Bewegungsübungen und leichte Massagen tragen ebenfalls zu einer Beschleunigung der Heilung bei. Überdosierungserscheinungen sind weder bei Anwendung der Vitamin B₁₂-Präparate noch bei Verwendung der Leberpräparate zu erwarten.

6. Voraussetzung für eine Heilung ist vor allem, dass die Behandlung lange genug durchgeführt wird. Während bezüglich der Blutbildveränderungen und der subjektiven Beschwerden oft schon nach einigen Wochen eine wesentliche Besserung zu verzeichnen ist, ändert sich der objektive neurologische Befund nicht selten erst nach mehrmonatiger Behandlungszeit. Um das Auftreten von Dauerschäden an Rückenmark und Gehirn zu vermeiden, ist eine Dauertherapie mit Vita-

min B_{12} unerlässlich. Eine weitere wichtige Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist eine frühzeitige Diagnosestellung und damit ein früher Behandlungsbeginn. Die funikuläre Spinalerkrankung sollte unbedingt innerhalb der ersten 6 Monate nach ihrem Ausbruch diagnostiziert werden.

7. Die Feststellung der funikulären Spinalerkrankung erfordert eine genaue Kenntnis ihrer Symptomatologie. Diese wird sowohl von neurologischen als auch von internistischen Symptomen geprägt. Von den ersteren sind vor allem Angaben der Patienten über Parästhesien, Schwindelgefühl (Unsicherheit beim Gehen), Schwäche der Extremitäten und ein abnormes Ermüdungsgefühl sowie Klagen über eine Störung der Blasen- und Mastdarmfunktion verdächtig für eine funikuläre Spinalerkrankung. In der Klinik weisen Störungen der Tiefensensibilität, Hypotonie der Muskulatur, Areflexie und Pyramidenzeichen sowie psychische Störungen auf die Krankheit hin. Nach unseren Erfahrungen kommt es nicht selten auch zu Störungen der Oberflächenensibilität und der Hirnnerven sowie zu einem pathologischen Liquor.

Wesentlich erleichtert wird die Diagnose, wenn neben diesem neurologischen Befund noch charakteristische internistische Symptome nachgewiesen werden können. Hier ist in erster Linie eine Veränderung des Blutbildes im Sinne einer perniziösen Anämie zu nennen. Ist das periphere Blutbild uncharakteristisch, so ist ein Sternalpunktat zu untersuchen. Ist auch dieses normal, so sollte man nach einer Erkrankung im Bereich des Verdauungskanales forschen. Hier gibt in vielen Fällen bereits eine genaue Anamnese wichtige Hinweise. Angaben über häufiges Erbrechen, Durchfälle, Inappetenz, einseitige Ernährung sowie über durchgemachte oder bestehende Krankheiten des Magens oder des Darmes hört man gerade von Patienten, die an einer funikulären Spinalerkrankung leiden sehr oft. Besonders zu achten ist auf Kranke, bei denen eine Magenresektion (total oder subtotal) durchgeführt wurde.

Ausschlaggebend für die Beurteilung der Vitamin B_{12} -Resorption sind die Ergebnisse des Schillingtestes. Vorausgesetzt dass die Versuchsbedingungen genau eingehalten werden und dass keine Niereninsuffizienz vorliegt kann eine mit Hilfe des Schillingtestes nachgewiesene Verminderung der Vitamin B_{12} -Ausscheidung im Urin als Beweis für das Vorliegen einer funikulären Spinalerkrankung angesehen werden. Bei anderen neurologischen Erkrankungen ist die Vitamin B_{12} -Resorption nicht gestört.

Auch durch Untersuchungen des Magensaftes und der Magenschleimhaut sowie durch röntgenologische Untersuchungen können Hinweise für eine vorliegende Resorptionsstörung erhalten werden.

Bei magenresezierten Patienten sollte die Vitamin B_{12} -Resorption mittels des Schillingtestes öfters kontrolliert werden, um auftreten-

de Mangelzustände rechtzeitig beheben zu können.

Dass schliesslich auch bei allen im Verlaufe einer Vergiftung (besonders Alkoholabusus) oder einer schweren Infektionskrankheit sowie im Verlaufe endokriner Erkrankungen und im Zusammenhang mit Karzinomen aufgetretene neurologische Symptome an eine funikuläre Spinalerkrankung gedacht werden muss, zeigen sowohl unsere Ergebnisse als auch die Erfahrungen vieler Autoren.

VI. LITERATURANGABEN

1. ADAMS, J.F. und TIMBURY, G.C.:
Subacute combined degeneration of the cord developing during liver therapy.
Brit.med.J.I, 833-834 (1959)
2. BEGEMANN, H.: Die perniziöse Anämie; in Handbuch d.ges.Hämatologie hrsg. v.Heilmeyer, L. und Hittmair, A., Bd.III/1, 395-418,
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin 1960
3. BETHELL, F.H. und STURGIS, C.C.:
The relation of therapy in pernicious anemia to changes in the nervous system.
Blood 3, 57-67 (1948)
4. BODECHTEL, G. und SCHRADER, A.:
Die funikuläre Myelose; in Handbuch d.inn.Med., hrsg. v. v.Bergmann G., Frey, W. und Schwieglk, H., Bd.V/2, 433-453,
Verlag J.Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953
5. BOEN, S.T., MOLHUYSEN, J.A. und STEENBERGEN J.:
Nuclear changes in oral epithelial cells in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B₁₂ deficiency.
Lancet II, 294-296 (1958)
6. BOUDIN, G., BARBIZET, J. und LABET, R.:
Les neuropathies achyliques.
Revue neurol.91, 361-367 (1954)
7. BREMER, F.W.: Funikuläre Spinalerkrankung; in Handbuch d. Neurologie, hrsg. v.Bumke, O. und Foerster, O., Bd.XIII, 941-986,
Verlag J.Springer, Berlin 1936
8. CRANE, C.W., HAYES, R.A. und de GRUCHY, G.C.:
Amino-aciduria accompanying untreated pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord.
J.Clin.Path.11, 162-164 (1958)
9. DELLER, D.J. and WITTS, L.J.:
Vitamin B₁₂-deficiency after resection of the stomach.
Quart.J.Med. N.S.31, 71-88 (1962)

10. DENNIG, H.: Lehrbuch der inneren Medizin, 6. Auflage,
Verlag G. Thieme, Stuttgart 1964
11. DOIG, R.K., MOTTERAM, R., ROBERTSON, E.G. und
WOOD, J.: Early diagnosis of subacute combined degenera-
tion of the cord.
Lancet II, 836-841 (1950)
12. EARL, C.J., EL HAWARY, M.F.S., THOMPSON, R.H.S. und
WEBSTER, G.R.: Bloodpyruvate levels in subacute combined de-
generation of the cord. Effect of vitamin B₁₂
therapy.
Lancet I, 115-116 (1953)
13. ERBSLÖH, F.: Funikuläre Spinalerkrankung; in Handbuch d.
spez.path. Anatomie und Histologie, hrsg. v.
Lubarsch, O., Henke, F. und Rössle, R.,
Bd. XIII/2, 1526-1601,
Verlag J. Springer, Berlin, Göttingen, Heidel-
berg 1958
14. FEUDELL, P.: Funikuläre Myelose bei Magenkarzinom.
Z. inn. Med. 9, 1136-1139 (1954)
15. FEYRTER, F. und KLIMA, R.:
Über die Histopathologie der Magenveränderun-
gen bei der Anaemia perniciosa.
Münch. med. Wschr. 94, 145-150 (1952)
16. FURTADO, D.: Etudes sur la myelose funiculaire.
Rev. neurol. 90, 81-94 (1954)
17. GEIGER, W. und FUHRMANN, W.:
Differentialdiagnose der funikulären Spinaler-
krankung.
Nervenarzt 24, 290-298 (1953)
18. GEYER, K.-H.: Spätstadium der funikulären Spinalerkrankung
Münch. med. Wschr. 105, 1641-1648 (1963)
19. GERCKEN, A., WIECK, H.H., PRIBILLA, W. und STAMMLER, A.:
Klinische Untersuchungen über die Herkunft der
funikulären Spinalerkrankung.
Die med. Welt 30, 1611-1616 (1964).
20. HALL, B.E., KRUSEN, F.H. und WOLTMAN, H.:
Vitamin B₁₂ and coordination exercises for com-
bined degeneration of the spinal cord in pernicious
anemia.
J. Amer. med. Assoc. 141, 257-260 (1949)

21. HEINRICH, H. C. und LAHANN, H.:
Der orale Vitamin-B₁₂-Resorptions-Exkretions-
test,
Dtsch.med.Wschr.78, 1475-1476 (1953)
22. JANKOFF, J.: Betrachtungen über die funikuläre Myelose, ins-
besondere bei Achylia gastrica, ohne Addison-
Biermersche Anämie.
Psychiat.Neurol.med.Psychol. (Lpz.) 13, 130-
134 (1961)
23. JEQUIER, M. und HEMMELER, G.:
Die Behandlung der perniziösen Anämie und der
funikulären Spinalerkrankung. Gefahren der Fo-
linsäure.
Praxis (Bern) 63-67 (1950)
24. KILIANDER, A.: Subacute combined degeneration of the spinal cord.
Acta med.scand.160, 75 (1958)
25. KLEINSORGE, H.: Pathogenese und Therapie der funikulären Spi-
nalerkrankung.
Z.f.d.ges.inn.Med.7, 1093-1102 (1952)
26. KLIMA, R. und WENGRAF, G.:
Vergleichende Beobachtungen zur Wirkung der
Folsäure- und Lebertherapie bei perniziöser
Anämie und funikulärer Spinalerkrankung.
Wiener med.Wschr.210-213 (1950)
27. KLINGLER, M. und LÜDIN, H.:
Funikuläre Myelose und makrocytäre Anämie.
Helvet.med.Acta Ser.A 15, 457-459 (1948)
28. MEYER, L. M.: Folic acid in the treatment of pernicious anemia.
Blood 2, 50 (1947)
29. MEYERINGH, H.: Äussere Faktoren zur Entstehung der funikulä-
ren Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie.
Mschr.Unfallheilk.55, 89-92 (1952)
30. NASSET, E. S. and GOLDSMITH, P. J.:
The influence of thyroid hormone over the secre-
tion of the stomach.
Amer.J.Physiol.201, 567-570 (1961)
31. NICOL, W. A.: Non-Addisonian megaloblastic anaemia, compli-
cated by subacute combined degeneration of the
cord.
Brit.med.J.I, 322-324 (1960)

32. PLACEK, K.: Die funikuläre Myelose ausserhalb des Bereiches der anämischen und avitaminotischen Myelose.
Med.Diss.1051, Basel
33. PRIBILLA, W.: Diagnostische Massnahmen bei Vitamin B₁₂-Mangelanämien.
Dtsch.med.Wschr. 5 (1965)
34. RIEDERER, J.: Psychose bei funikulärer Spinalerkrankung und perniziöser Anämie.
Ärztl. Wschr. 207-208 (1954)
35. ROBERTSON, E.G., WOOD, J. and JOSKE, R.A.:
Gastric atrophy with subsequent pernicious anaemia and pronounced subacute combined degeneration of the cord.
Lancet II, 69-71 (1955)
36. ROSS, J. und GRENZMANN, M.:
Pathogenese der funikulären Spinalerkrankung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 276-284 (1958)
37. RUNDLES, R.W.: Prognosis in the neurologic manifestations of pernicious anemia.
Blood 1, 209 (1946)
38. STREICHER, H.-J.:
Perniziöse Anämie und Magenkarzinom
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 299, 423-429 (1962)
39. THIEBAUT, F., ISCH, F. et JAHN, H.:
Un cas de myelose funiculaire gastrogene, associee a une maladie de Paget.
Rev. neurol. 93, 849-852 (1955)
40. UNGLEY, C.C.: Subacute combined degeneration of the cord.
Brain 72, 382-427 (1949)
41. UNGLEY, C.C. and CAMPBELL, H.:
Effect of vitamin B_{12c} in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the cord.
Brit. med. J. 4699, 152-157 (1951)
42. VELDE, Te: Genetic factors and pernicious Anaemia
Brit. med. J. I, 78 (1965)
43. WILD, H.: Behandlung der funikulären Spinalerkrankung und anderer Mangelkrankheiten des Nervensystems.
Therapiewoche 3, 554-557 (1953)

44. WILD, H. und BLEY, C.:
Zur Diagnostik und Therapie der funikulären
Spinalerkrankung
Med. Kl. 368-370 (1952)
45. WIECK, H.H.: Funikuläre Spinalerkrankung, die über Jahre
nicht erkannt wurde.
Med. Welt 197-198 (1964)
46. WIECK, H.H. PRIBILLA, W. und GERCKEN, A.:
Die funikuläre Spinalerkrankung als Manifesta-
tionsform der B₁₂-Avitaminose.
Die Med. Welt 9, 437-443 (1965)

Abschliessend möchte ich Herrn Professor Dr. Kurt Kolle für die Übernahme des Referates sowie für die freundliche Überlassung des Krankengeschichtenmaterials danken.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. E. Frick für die Stellung des Themas, die wertvollen Anregungen sowie die stets freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Stoffes aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 12. Mai 1937 wurde ich als Sohn des Lehrers Fritz Schöner und seiner Ehefrau Berta, geb. Heilmeier in Landshut geboren. An meinem Geburtsort besuchte ich nach 5 Klassen Volksschule die Oberrealschule.

Nach 6 Jahren verliess ich die höhere Schule mit dem Ziel, an einem Polytechnikum Chemie zu studieren. Als Vorbereitung dafür besuchte ich 1 Jahr lang ein privates Technikum in Isny/Allgäu und legte anschliessend nach einem zweijährigen Praktikum bei den Farbwerken Hoechst die Chemielaborantenprüfung ab.

Im Frühjahr 1958 entschloss ich mich, vor einem weiteren Studium das Abitur abzulegen. Ich besuchte deshalb noch 2 Jahre lang die Oberrealschule Burghausen und bestand dort im Juli 1960 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1960/61 begann ich dann an der Universität München Medizin zu studieren. Im April 1963 bestand ich an derselben Universität die ärztliche Vorprüfung. Im Januar 1966 meldete ich mich zum Medizinischen Staatsexamen an.

